

# NOVEL N-7-HETEROCYCLYL PYRROLO[2,3-D]PYRIDINES AND THEIR USE

Publication number: JP2000506537 (T)

Publication date: 2000-05-30

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international: A61K31/00; A61K31/505; A61K31/519; A61K31/529; A61K31/535; A61K31/5375; A61K31/5377; A61P7/00; A61P7/02; A61P19/00; A61P19/08; A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00; C07D487/04; A61K31/00; A61K31/505; A61K31/519; A61K31/529; A61K31/535; A61K31/5375; A61P7/00; A61P19/00; A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00; C07D487/00; (IPC1-7): C07D487/04; A61K31/519; A61K31/5377; A61P7/02; A61P19/08; A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00

- European: C07D487/04

Application number: JP19970533081T 19970305

Priority number(s): CH19980000694 19980315; WO1997EP01095 19970305

Also published as:

JP4326024 (B2)  
WO9734895 (A1)  
US6051577 (A)  
PT888353 (E)  
NZ331804 (A)

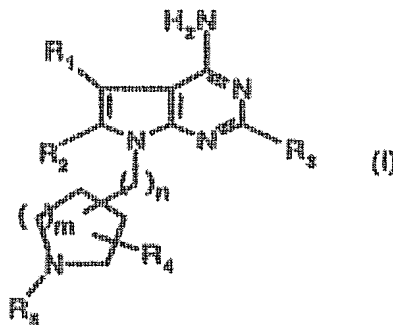
more >>

Abstract not available for JP 2000506537 (T)

Abstract of corresponding document: WO 9734895 (A1)

Described are pyrrolo[2,3-d]pyrimidines in which R<sub>1</sub> to R<sub>5</sub>, m and n are as defined in the description.

The compounds exhibit useful pharmaceutical properties and are particularly effective as protein tyrosine kinase inhibitors. They can be used to treat bone and other illnesses in warm-blooded animals in which inhibition of protein tyrosine kinase has a favourable effect.



Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2000-506537

(P2000-506537A)

(43) 公表日 平成12年5月30日(2000.5.30)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 0 7 D 487/04	1 4 0	C 0 7 D 487/04	1 4 0
A 6 1 P 7/02		A 6 1 K 31/00	6 0 7 A
19/08			6 1 9 D
35/00			6 3 5
37/00			6 3 7
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 75 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平9-533081  
 (86) (22) 出願日 平成9年3月5日(1997.3.5)  
 (85) 翻訳文提出日 平成10年9月14日(1998.9.14)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP97/01095  
 (87) 国際公開番号 WO97/34895  
 (87) 国際公開日 平成9年9月25日(1997.9.25)  
 (31) 優先権主張番号 694/96  
 (32) 優先日 平成8年3月15日(1996.3.15)  
 (33) 優先権主張国 スイス (CH)

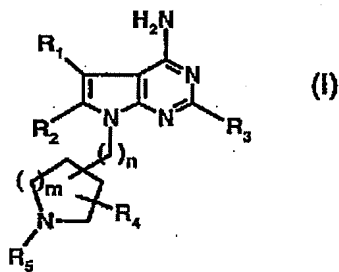
(71) 出願人 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト  
 スイス国, 4058 バーゼル, シュバルツバ  
 ルトアレー 215  
 (72) 発明者 アルトマン, エーファ  
 スイス, ツェーハー—4153ライナッハ, タ  
 ネンベーク 5 番  
 (74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なN-7-ヘテロサイクリルピロロ [2, 3-d] ピリミジンおよびこれらの使用

(57) 【要約】

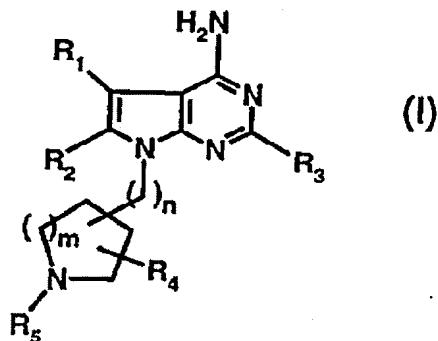
次式(I):



(式中、 $R_1 \sim R_5$ ,  $m$  および  $n$  は前記と同意義である) で表されるピロロ [2, 3-d] ピリミジンが開示される。該化合物は有用な薬剤特性を有し、特にタンパク質-チロシン-キナーゼインヒビターとして作用する。該化合物は、タンパク質-チロシン-キナーゼの抑制によって有利な影響を受ける温血動物の骨疾患や他の疾患の処置に使用することができる。

## 【特許請求の範囲】

## 1. 次式(I) :



(式中、 $R_1$  はアリールを示し、 $R_2$  と  $R_3$  は同時にもしくは相互に独立して水素原子、低級アルキルもしくはハロゲン原子を示し、 $R_4$  は水素原子、ヒドロキシ、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルオキシ低級アルケニル、非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニルもしくはN,N-ジ低級アルキルアミノカルボニルを示し、 $R_5$  は水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルもしくは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$  は1もしくは2を示し、 $n$  は0～6の数を示す)

で表される化合物または該化合物の塩。

2.  $R_1$  が非置換フェニルまたは低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキレンジオキシ、シアノおよびハロゲン原子から成る群から選択される1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されたフェニルを示し、 $R_2$  および  $R_3$  が同時にもしくは相互に独立して水素原子、低級アルキルもしくはハロゲン原子を示し、 $R_4$  が水素原子、ヒドロキシ、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ低級アルキル、非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニルまたはN,N-ジ低級アルキルアミノカルボニルを示し、 $R_5$  が水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$  が1または2を示し、 $n$  が0～4の数を示す請求項1記載の化合物または該化合物の塩。

3.  $R_1$  が非置換フェニルまたは低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキレンジオキシ、シアノおよびハロゲン原子から成る群から選択される1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されたフェニルを示し、 $R_2$  および  $R_3$  が水素原子を示し、 $R_4$  が水素原子、ヒドロキシ、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ低級アルキル、非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニルまたはN,N-ジ低級アルキルアミノカルボニルを示し、 $R_5$  が水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$  が1または2を示し、 $n$  が0~4の数を示す請求項1記載の化合物または該化合物の塩。

4.  $R_1$  が非置換フェニルまたは低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキレンジオキシ、シアノおよびハロゲン原子から成る群から選択される1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されたフェニルを示し、 $R_2$  および  $R_3$  が水素原子を示し、 $R_4$  が水素原子、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ低級アルキルまたは非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニルを示し、 $R_5$  が水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$  が1または2を示し、 $n$  が0または1を示す請求項1記載の化合物または該化合物の塩。

5.  $R_1$  が非置換フェニルまたは低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキレンジオキシ、シアノおよびハロゲン原子から成る群から選択される1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されたフェニルを示し、 $R_2$  および  $R_3$  が水素原子を示し、 $R_4$  が水素原子、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ低級アルキルまたは非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニルを示し、 $R_5$  が水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$  が1または2を示し、 $n$  が0を示す請求項1記載の化合物または薬学的に使用可能な該化合物

の塩。

6. 請求項1から5いずれかに記載の化合物および少なくとも1種の薬学的に使用可能なキャリアーを含有する薬剤。

7. 人体もしくは動物体の治療的処置に使用するための請求項1から5いずれかに記載の化合物。

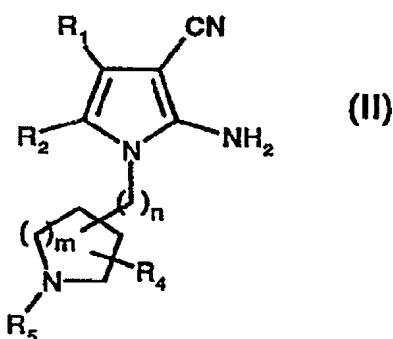
8. タンパク質—チロシン—キナーゼpp60<sup>c-src</sup>の活性抑制に影響される疾患の処置に使用するための請求項1から5いずれかに記載の化合物。

9. 製剤を製造するための請求項1から5いずれかに記載の化合物の使用。

10. タンパク質—チロシン—キナーゼpp60<sup>c-src</sup>の活性抑制に影響される疾患の処置用製剤を製造するための請求項1から5いずれかに記載の化合物の使用。

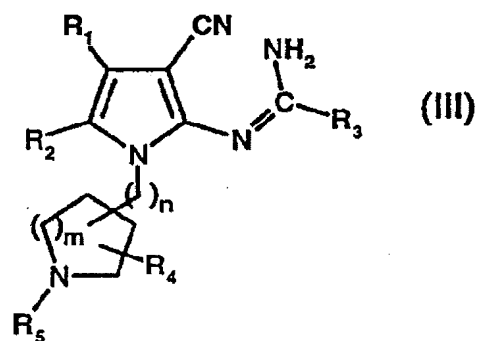
11. 下記の過程(a)、(b)、(c)または(d)を含む請求項1記載の化合物(I)の製造方法[この場合、所望により式(I)で表される不特定の化合物を式(I)で表される別の化合物に変換してもよく、および／または所望により得られる塩を遊離の化合物もしくは別の塩に変換してもよく、および／または、所望により得られる式(I)で表される遊離の塩形成性化合物を塩に変換してもよい]：

(a)次式(II)：



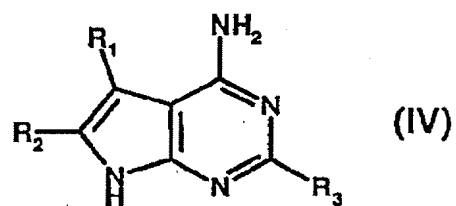
で表される化合物をピリミジン環の形成を伴う閉環反応に付す。

(b)次式(III)：

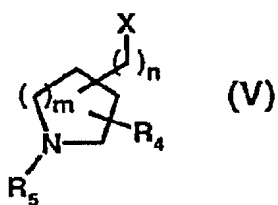


で表される化合物をピリミジン環の形成を伴う閉環反応に付す。

(c)次式(IV)：



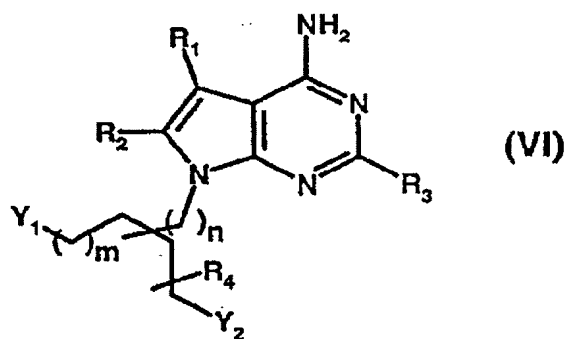
で表される化合物を次式(V)：



(式中、Xは脱離基を示す)

で表される化合物と反応させる。

(d)次式(VI)：



(式中、Y<sub>1</sub> および Y<sub>2</sub> は適当な脱離基を示す)

で表される化合物を次式(VII)：



(6)

特表2000-506537

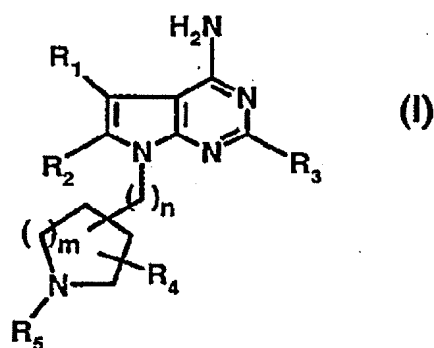
で表される化合物と反応させる。

## 【発明の詳細な説明】

新規なN-7-ヘテロサイクリル-ピロロ[2,3-d]

ピリミジンおよびこれらの使用

この発明は次式(I)：



(式中、 $R_1$ はアリールを示し、 $R_2$ と $R_3$ は同時にもしくは相互に独立して水素原子、低級アルキルもしくはハロゲン原子を示し、 $R_4$ は水素原子、ヒドロキシ、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルオキシ低級アルケニル、非置換もしくは置換低級アルコシカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニルもしくはN,N-ジ低級アルキルアミノカルボニルを示し、 $R_5$ は水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルもしくは低級アルコシカルボニルを示し、 $m$ は1もしくは2を示し、 $n$ は0～6の数を示す)

で表される化合物、これらの立体異性体、互変異性体および塩(特に、薬学的に許容される塩)、該化合物の製造法、該化合物を含有する製剤、人体もしくは動物体の治療処置のための該化合物の使用並びに該製剤の製造法に関する。

上記および下記において用いる一般的概念はこの出願においては特に次の意義を有する。

接頭辞「低級」は炭素原子数が7まで、特に6までの残基を示す。

低級アルキルは、例えば、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-プロピル、ネオペンチル、n-ヘキシルまたはn-ヘプチル、特にエチルもしくはメチルである。



低級アルキレンは、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、特にメチレンもしくはエチレンである。

アルキルおよびアルキレンは直鎖状もしくは分枝鎖状である。これらは低級アルキルまたは他の基(例えば、低級アルコキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニル、低級アルコキシ低級アルケニル等)の構成要素であって、非置換であってよく、置換されていてもよく(置換基としてはハロゲン原子、ヒドロキシ、低級アルコキシ、トリフルオロメチルもしくはモルホリン-4-イルが例示される)、好ましくは非置換であるか、またはヒドロキシ、アミノ、N-低級アルキルアミノもしくはN,N-ジ低級アルキルアミノで置換される。

ハロゲン原子は、例えば、塩素原子、臭素原子またはフッ素原子であるが、ヨウ素原子であってもよい。

低級アルコキシは、例えば、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-アミルオキシ、イソアミルオキシ、好ましくはメトキシおよびエトキシである。

低級アルコキシカルボニルは低級アルキル-O-C(O)-を示し、例えば、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、n-アミルオキシカルボニル、イソアミルオキシカルボニル、好ましくはメトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルが挙げられる。

低級アルキルアミノとしてはn-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、i-プロピルアミノ、i-ブチルアミノ、好ましくはメチルアミノおよびエチルアミノが例示される。

ジ低級アルキルアミノとしてはジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、ジ-n-ブチルアミノ、n-プロピル-n-ブチルアミノ、好ましくはジメチルアミノ、ジエチルアミノおよびメチルエチルアミノが例示される。

N-低級アルキルアミノカルボニルとしてはN-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-n-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモ

イル、好ましくはN-メチルカルバモイルおよびN-エチルカルバモイルが例示される。

N,N-ジ低級アルキルアミノカルバモイルとしてはN,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、N,N-ジ-n-プロピルカルバモイル、N-メチル-N-イソプロピルカルバモイル、好ましくはN,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイルおよびN-メチル-N-エチルカルバモイルが例示される。

アリールは、例えば、非置換もしくは置換フェニルもしくはナフチルであって、フェニルとしては以下に例示する置換基で置換されたものが挙げられる。アリールは好ましくは非置換フェニルもしくは下記の群から選択される1個もしくは複数個、例えば、1～3個、特に1個もしくは2個の置換基を有するフェニルである：低級アルキル、ハロゲン-低級アルキル、(ヒドロキシもしくは低級アルカノイルオキシ)-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルキル、(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)-低級アルコキシ-低級アルキル、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)-低級アルコキシ-低級アルキル、(アミノもしくは低級アルカノイルアミノ)-低級アルキル、低級アルキルアミノ-低級アルキル、ジ低級アルキルアミノ-低級アルキル；アザシクロアルキル-低級アルキル、例えば、(ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルもしくはピロリジニル)-低級アルキル；アザヘテロアリール-低級アルキル、例えば、(イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニルもしくはピロリル)-低級アルキル、(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)-低級アルキルアミノ-低級アルキル、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)-低級アルキルアミノ-低級アルキルアミノ-低級アルキル；アザシクロアルキル-低級アルキルアミノ-低級アルキル、例えば、(ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルもしくはピロリジニル)-低級アルキルアミノ-低級アルキル；アザヘテロアリール-低級アルキルアミノ-低級アルキル、例えば、(イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニルもしくはピロリル)-低級アルキルアミノ-低級アルキル；メルカプト-低級アルキル、

低級アルキル―(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)―低級アルキル、(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)―低級アルキル―(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)―低級アルキル、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)―低級アルキル―(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)―低級アルキル、カルボキシー低級アルキル、低級アルコキシカルボニル―低級アルキル、アミノカルボニル―低級アルキル、N―低級アルキルアミノカルボニル―低級アルキル、N,N―ジ低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_3$ ―アルキレンジオキシ、フェニル―低級アルコキシ、(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)―低級アルコキシ、(アミノもしくは低級アルカノイルアミノ)―低級アルコキシ、低級アルキルアミノ―低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ―低級アルコキシ;アザシクロアルキル―低級アルコキシ、例えば、(ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルもしくはピロリジニル)―低級アルコキシ;アザヘテロアリール―低級アルコキシ、例えば、(イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニルもしくはピロリル)―低級アルコキシ;(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)―低級アルキルアミノ―低級アルコキシ、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)―低級アルキルアミノ―低級アルコキシ;アザシクロアルキル―低級アルキルアミノ―低級アルコキシ、例えば、(ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルもしくはピロリジニル)―低級アルキルアミノ―低級アルコキシ;アザヘテロアリール―低級アルキルアミノ―低級アルコキシ、例えば、(イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニルもしくはピロリル)―低級アルキルアミノ―低級アルコキシ;(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)―低級アルコキシ―低級アルコキシ、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)―低級アルコキシ―低級アルコキシ、(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)―低級アルキル―(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)―低級アルコキシ、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)

ミノ)ー低級アルキル(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)ー低級アルコキシ、ヒドロキシスルホニルー低級アルコキシ、カルボキシー低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニルー低級アルコキシ、アミノカルボニルー低級アルコキシ、Nー低級アルキルアミノカルボニルー低級アルコキシ、N,Nージ低級アルキルアミノカルボニルー低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ;アザシクロアルキル、例えば、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルもしくはピロリジニル;アザヘテロアリール、例えば、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニルもしくはピロリル;メルカプト、低級アルキル(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)、(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)ー低級アルキル(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)ー低級アルキル(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)、(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)ー低級アルコキシー低級アルキル(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)ー低級アルコキシー低級アルキル(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)、(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)ー低級アルキルアミノー低級アルキル(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)ー低級アルキルアミノー低級アルキル(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)、カルボキシー低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニルー低級アルキルチオ、アミノカルボニルー低級アルキルチオ、Nー低級アルキルアミノカルボニルー低級アルキルチオ、N,Nージ低級アルキルアミノカルボニルー低級アルキルチオ、ハロゲン原子、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、Nー低級アルキルアミノカルボニル、Nー[(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)ー低級アルキル]ーアミノカルボニル、Nー[(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)ー低級アルキル]ーアミノカルボニル;[アザシクロアルキルー低級アルキル]ーアミノカルボニル、例えば、

N-[(ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルもしくはピロリジニル)-低級アルキル]-アミノカルボニル; [アザヘテロアリール-低級アルキル]-アミノカルボニル、例えば、N-[(イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニルもしくはピロリル)-低級アルキル]-アミノカルボニル; N-(ヒドロキシスルホニル低級アルキル)-アミノカルボニル、N,N-ジ低級アルキルアミノカルボニル、シアノ、アミジノ、ホルムアミジノおよびグアニジノおよび、例えば、ニトロ、低級アルカノイルおよびベンゾリル。

例えば、ヒドロキシ-低級アルコキシ、アミノ-低級アルコキシ、ヒドロキシ-低級アルキルアミノ、アミノ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ-低級アルキルチオもしくはアミノ-低級アルキルチオのような基を有する置換基においては、両方のヘテロ原子がそれぞれ少なくとも2個の炭素原子によって相互に分離されているのが好ましい。即ち、低級アルキル部分は、両方のヘテロ原子間に少なくとも2個の炭素原子が介在するように選択するのが好ましい。

アザヘテロアリールは環原子数が3~8、特に5~7のものであり、該環原子の少なくとも1個はNである。アザヘテロアリールはさらに環ヘテロ原子、例えば、N、OもしくはSを有していてもよく、該原子はイミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニルもしくはピロリルに含まれる。

ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびピロリル等の残基は環窒素原子もしくは環炭素原子を介して結合していてもよい。ピリジルやピリミジニルのような残基は好ましくは炭素原子を介して結合する。

環窒素原子を介して結合したアザシクロアルキル残基は好ましいものであって、これらは周知のように、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホノおよびピロリジノ等と呼ばれている。

式(I)で表される化合物およびこれらの塩は可能な異性体形態、例えば、立体異性体、ジアステレオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合形態で存在していてもよい。この場合、これらは純粋な異性体、例えば、純粋な鏡像体、純粋なジアステレオマーあるいは場合によっては純粋な互変異性体として得ることができ、適当な場合には、異性体混合物、例えば、ラセミ混合物もしくはジアステ

レオマー混合物で存在していてもよい。

式(I)で表される化合物の塩は特に薬学的に使用可能な塩であって、この種の塩としては、まず第1に次のものが挙げられる。適当な鉱酸(例えば、ハロゲン化水素酸、硫酸もしくはリン酸)との酸付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩およびリン酸塩等、適当な脂肪族もしくは芳香族スルホン酸もしくはN-置換スルファミン酸との塩、例えば、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびN-シクロヘキシルスルファミン酸塩(シクラミン酸塩)、または強有機カルボン酸(例えば、低級アルカンカルボン酸および場合によっては不飽和もしくはヒドロキシ化脂肪族ジカルボン酸)との塩、例えば、酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸およびクエン酸塩等。

式(I)で表される化合物が酸性基を有する限り、塩基との対応する塩であってもよく、この種の塩としては次のものが例示される：対応するアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩もしくはマグネシウム塩等、薬学的に使用可能な遷移金属塩、例えば、亜鉛塩および銅塩等、アンモニアもしくは有機アミン、例えば、環状アミン、モノ低級アルキルアミン、ジ低級アルキルアミン、トリ低級アルキルアミン、例えば、ヒドロキシ低級アルキルアミン、例えば、モノヒドロキシ低級アルキルアミン、ジヒドロキシ低級アルキルアミンもしくはトリヒドロキシ低級アルキルアミン、ヒドロキシ低級アルキル-低級アルキルアミンもしくはポリヒドロキシ低級アルキルアミン。環状アミンは、例えば、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジンおよびピロリジン等である。モノ低級アルキルアミンとしてはエチルアミンやブチルアミンが例示され、ジ低級アルキルアミンとしてはジエチルアミンやジイソプロピルアミンが例示され、また、トリ低級アルキルアミンとしてはトリメチルアミンやトリエチルアミンが例示される。対応するヒドロキシ低級アルキルアミンとしてはモノエタノールアミン、ジエタノールアミンおよびトリエタノールアミンが例示される。ヒドロキシ低級アルキル-低級アルキルアミンとしてはN,N-ジメチルアミノエタノールおよびN,N-ジエチルアミノエタノールが例示される。酸性基(例えば、カルボキシ基)と塩基性基(例えば、アミノ基)を有する式(I)で表される化

化合物は、例えば、内塩、即ち、両性イオン形態の塩として存在していてもよく、あるいは内塩として分子の一部として存在していてもよく、また、通常の塩として分子の別の部分として存在していてもよい。さらに、薬学的用途に適した塩類も包含されるが、これらの塩類は、例えば、遊離の化合物(I)およびこれらの薬学的に使用可能な塩の単離や精製に利用できる。

式(I)で表される化合物は有用な薬理学的特性を有する。特に、この種の化合物はタンパク質-チロシン-キナーゼpp60<sup>c-src</sup>の活性を抑制する(濃度:約0.001~約10 $\mu$ M)。この試験方法はK.ファーレイらによる文献[Anal.Biochem.、第203巻、第151頁~第157頁(1992年)]に記載されている。この場合、例えば、N.B.リドンらによる文献[Biochem. J.、第287巻、第985頁~第993頁(1992年)]に記載されているような精製酵素を使用する。

c-srcの除去をもたらすc-src遺伝子の適切な変化とタンパク質-チロシン-キナーゼpp60<sup>c-src</sup>の活性の抑制によって破骨細胞の骨吸収能が影響を受けることが知られている。遺伝子操作によるc-srcの除去については、例えば、P.ソリアノらの文献[Cell、第64巻、第693頁~第702頁(1991年)]を参照されたい。また、タンパク質-チロシン-キナーゼpp60<sup>c-src</sup>の活性抑制については、例えば、B.F.ボイスらの文献[J.Clin.Invest.、第90巻、第1622頁~第1627頁(1992年)]およびT.ヨネダらの文献[J.Clin. Invest.、第91巻、第2791頁~第2795頁(1993年)]参照されたい。

一般式(I)で表される化合物はタンパク質-チロシン-キナーゼpp60<sup>c-src</sup>に対する抑制作用に基づいて破骨細胞の骨吸収能を抑制する。このことは、例えば、ネズミの破骨細胞を用いるウシの皮質小骨板の所謂「骨薄片アッセイ(bone slice assay)」において約0.001~約10 $\mu$ Mで証明することができる。「骨薄片アッセイ」は、例えば、次の文献に記載されている: Biochem.Biophys. Res.Comm.、第188巻、第1097頁~第1103頁(1992年)。この場合、式(I)で表される化合物は生体外における小骨板に対する特徴的な吸収孔の生成を抑制する。

生体内、例えば、ラットの飛節(hock)モデルにおいて式(I)で表される化合物

のこのような効能を証明することができる。この試験においては、式(I)で表される化合物を体重1kgあたり約1～約100mgの濃度で1日1回経口投与することによって、ラットの卵巣摘出によってもたらされる骨損傷は3～4週間にわたって完全もしくは部分的に抑制される。「飛節モデル」は、例えば、Metab. Bone Dis., 第5巻、第177頁～第181頁(1984年)に記載されている。

式(I)で表される化合物の生体内での効能は無傷ラットにおけるカルシウム代謝によっても証明できる。この場合、試験物質を静脈内注射した後、1～4時間以内に急性低カルシウム血症が誘発される。この誘発は血漿中のカルシウム濃度の測定によって証明される。急性低カルシウム血症の観察は試験物質による骨吸収抑制の間接的証明として解釈できる。

従って、式(I)で表される化合物は、タンパク質チロシンキナーゼpp60<sup>c-src</sup>の活性抑制を必要とする疾患の処置に非常に適している。ここで特に例示すべき疾患は骨粗鬆症および破骨細胞による骨吸収がその経過において役割を果たす疾患、例えば腫瘍誘発性低カルシウム血症、パジェット病または骨転移の処置、関節や骨における炎症過程および軟骨組織における変性過程の処置を必要とする疾患である。さらに、式(I)で表される化合物は、タンパク質チロシンキナーゼpp60<sup>c-src</sup>の抑制を必要とする良性および悪性の腫瘍、例えば、乳癌(乳房癌)および腸癌(結腸癌)の処置にも有効である。該化合物は腫瘍退縮をもたらし、また、腫瘍転移と微小転移増加を阻止する。式(I)で表される化合物は心血管系障害、例えば、血栓症の処置にも有用である。

式(I)で表される化合物は非レセプタータンパク質チロシンキナーゼ、例えば、(a)srcファミリーのその他のキナーゼ、例えば、lckおよびfyn、(b)Ablキナーゼ並びに(c)ZAP70キナーゼ等の活性を抑制する。さらに、式(I)で表される化合物はレセプタータンパク質チロシンキナーゼ、例えば、(a)EGFファミリー、例えば、EGFレセプター、c-erbB2、c-erbB3およびc-erbB4および(b)PDGFファミリー、例えばPDGFレセプター、CSF-1、Kit、VEGFおよびFGF等の活性も抑制する。式(I)で表される化合物はこのような作用効果に基づき、例えば、炎症もしくは臓器移植における免疫調節および免疫系疾患の処置に使用できる。さらに、該化合物は



(高)増殖性疾患、例えば、乾癬、腫瘍、癌、白血病、線維症および再発狭窄症等の処置にも適している。さらにまた、式(I)で表される化合物は、少なくとも1種のタンパク質—チロシン—キナーゼによるシグナル伝達機構が含まれる中枢神経系または末梢神経系の疾患の処置にも使用できる。

好ましくは、本発明は式(I)において $R_1$ が非置換フェニルまたは低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキレンジオキシ、シアノおよびハロゲン原子から成る群から選択される1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されたフェニルを示し、 $R_2$ および $R_3$ が同時にもしくは相互に独立して水素原子、低級アルキルもしくはハロゲン原子を示し、 $R_4$ が水素原子、ヒドロキシ、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ低級アルキル、非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニルまたはN,N-ジ低級アルキルアミノカルボニルを示し、 $R_5$ が水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$ が1または2を示し、 $n$ が0~4の数を示す化合物および該化合物の塩に関する。

第一に、本発明は式(I)において $R_1$ が非置換フェニルまたは低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキレンジオキシ、シアノおよびハロゲン原子から成る群から選択される1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されたフェニルを示し、 $R_2$ および $R_3$ が水素原子を示し、 $R_4$ が水素原子、ヒドロキシ、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ低級アルキル、非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニルまたはN,N-ジ低級アルキルアミノカルボニルを示し、 $R_5$ が水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$ が1または2を示し、 $n$ が0~4の数を示す化合物および該化合物の塩に関する。

特に本発明は式(I)において $R_1$ が非置換フェニルまたは低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、C

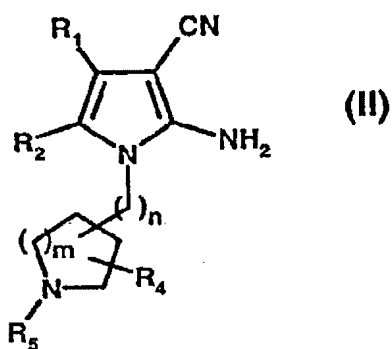
$R_1 \sim C_3$ -アルキレンジオキシ、シアノおよびハロゲン原子から成る群から選択される1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されたフェニルを示し、 $R_2$ および $R_3$ が水素原子を示し、 $R_4$ が水素原子、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ低級アルキルまたは非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニルを示し、 $R_5$ が水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$ が1または2を示し、 $n$ が0または1を示す化合物および該化合物の塩に関する。

就中、本発明は式(I)において $R_1$ が非置換フェニルまたは低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキレンジオキシ、シアノおよびハロゲン原子から成る群から選択される1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されたフェニルを示し、 $R_2$ および $R_3$ が水素原子を示し、 $R_4$ が水素原子、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ低級アルキルまたは非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニルを示し、 $R_5$ が水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$ が1または2を示し、 $n$ 0を示す化合物および薬学的に使用可能な該化合物の塩に関する。

特に好ましくは、本発明は後述の実施例に記載の特定の化合物および該化合物の塩に関する。

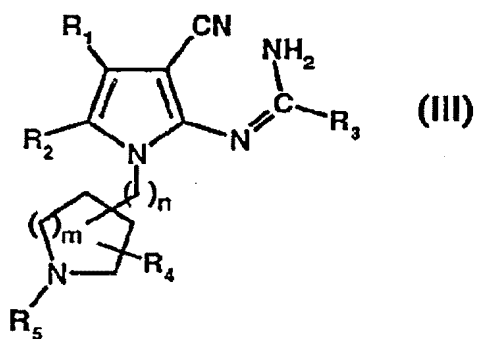
式(I)で表される化合物は自体公知の方法によって調製することができ、例えば、以下の製造法が(a)~(d)が例示される[この場合、所望により式(I)で表される不特定の化合物を式(I)で表される別の化合物に変換してもよく、および/または、所望により得られる塩を遊離の化合物もしくは別の塩に変換してもよく、および/または、所望により得られる式(I)で表される遊離の塩形成性化合物を塩に変換してもよい]。

(a)次式(II)：



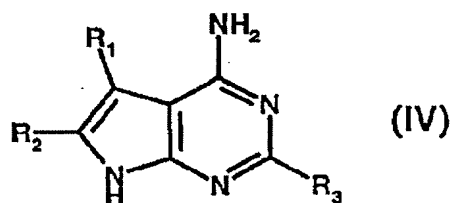
で表される化合物をピリミジン環の形成を伴う閉環反応に付す。

(b)次式(III)：

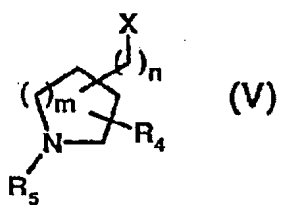


で表される化合物をピリミジン環の形成を伴う閉環反応に付す。

(c)次式(IV)：



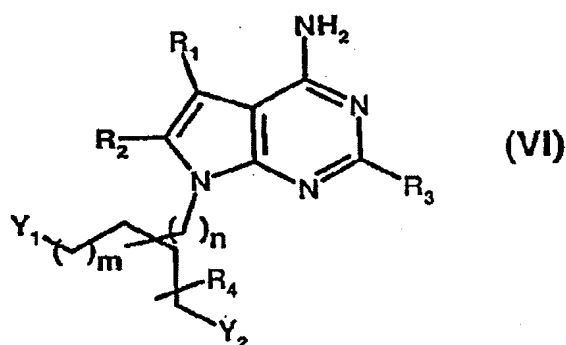
で表される化合物を次式(V)：



(式中、Xは脱離基を示す)

で表される化合物と反応させる。

(d)次式(VI)：



(式中、 $Y_1$  および  $Y_2$  は適当な脱離基、例えば、ハロゲン原子、特に塩素原子を示す)

で表される化合物を次式(VII)：



で表される化合物と反応させる。

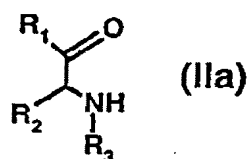
上記の方法(a)～(d)に関する以下の説明において、 $R_1 \sim R_5$  は特に言及しない限り、式(I)の場合と同じ意義を有する。

#### 方法(a)：

方法(a)による反応は2-アミノ-3-シアノーピロンから4-アミノ-ピロロ[2,3-d]ピリミジンへの自体公知の環化反応である[例えば、H.ピヒラーら、Liebigs Ann.Chem.、第1485頁～第1505頁(1986年)参照]。環化反応としては、例えば、(1)ホルムアミドもしくは(2)1.オルト蟻酸トリアルキルエステル／2.アンモニアが問題となる。

ホルムアミドを用いる式(II)で表される化合物の環化は昇温下(例えば、160℃)において、好ましくは少量のジメチルホルムアミドと蟻酸を添加しておこなうのが有利である。式(II)で表される化合物とオルト蟻酸トリアルキルエステルから中間に生成する対応するアルコキシホルムイミダートへの反応は通常は高くない昇温下(例えば、80～120℃)においておこなう。アンモニアを用いる後者の環化は通常はオートクレーブを用いて昇温下(例えば、130℃)においておこなう。

式(II)で表される化合物は既知のピロール合成法によって調製するのが好ましい。該化合物は、例えば、次式(IIa)：



で表される化合物を、好ましくは塩基(例えば、ナトリウムエトキシド/エタノール)の存在下においてマロン酸ジニトリルと反応させることによって得られる。

式(IIa)で表される化合物は、例えば、化合物  $\text{R}_1-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(-\text{R}_2)-\text{Hal}$  [Halはハロゲン原子を示す]、例えば、フェナシルブロミドもしくはフェナシルクロリドと化合物  $\text{H}_2\text{N}-\text{R}_3$ 、例えば、アニリンとの反応によって調製される。この場合、塩基、例えば、ナトリウムカーボネート/エタノールもしくはトリエチルアミン/トルオールの存在下でおこなうのが好ましい。

#### 方法(b)：

対応する4-アミノ-ピロロ[2,3-d]ピリミジンへの閉環反応は、例えば、適当な塩基、例えば、ナトリウムエトキシド/エタノールの存在下において、好ましくは昇温下(例えば、80℃)でおこなう[例えば、E.C.テイラーら、J. Amer. Chem. Soc., 第87巻、第1995頁～第2003頁(1965年)参照]。

式(III)で表されるアミジン化合物は、例えば、既知のアミジン合成法によって式(II)で表される対応するアミノ化合物から調製することができる。例えば、オルト蟻酸-トリエチルエステルを好ましくは昇温下で反応させ、次いでアンモニアを好ましくは室温下で反応させることによって得られる。

#### 方法(c)：

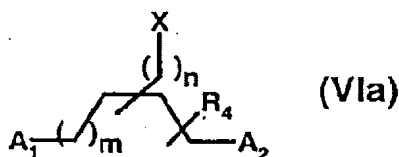
適当な脱離基は、例えば、ヒドロキシ化合物のメシレートもしくはトシレートおよびハロゲン原子である。式(IV)で表される適当なピロロ[2,3-d]ピリミジンは文献に記載の方法によって調製するか、または文献記載法に準拠して調製すればよい。式(IV)で表される化合物と式(V)で表される化合物との反応は自体公知の方法によっておこなえばよい。例えば、式(V)で表されるメシレートと式(I V)で表されるピロロ[2,3-d]ピリミジンを塩基、例えば、カルシウムカーボネートの存在下で反応させる。この反応は好ましくは昇温下、例えば、50℃～反

応混合物の還流温度、特に60～80℃において、好ましくは不活性な溶剤も

しくは溶剤混合物中でおこなう。この反応は、好適な方法においては、適当なクラウンエーテルの添加によって促進させることができる。別の方法においては、この反応は相間移動触媒を用いる自体既知の条件下でおこなわれる[E.V.デームロウおよびS.S.デームロウ著、「相間移動触媒」(第3版)、VCH社(ヴァインハイム)発行(1993年)]。式(IV)で表される反応成分と式(V)で表される反応成分は適当な不活性溶剤もしくは溶剤混合物に溶解させ、アルカリ水酸化物の濃厚水溶液(例えば、30%苛性ソーダ水溶液)を用いて第2相を形成させる。好ましくは、相間移動触媒、例えば、テトラブチルアンモニウムブロミドのような第4級ハロゲン化アンモニウムを添加する。

#### 方法(d)：

式(IV)で表される化合物とアミンとの反応は自体既知の方法によっておこなう。好ましくは、この反応は不活性溶剤もしくは溶剤混合物中において冷却下で周囲温度もしくは加熱温度～反応混合物の還流温度でおこない、特に、氷冷下で室温～還流温度でおこなう。場合によっては、この反応は溶剤の存在下もしくは不存在下においてボンベチューブ内でおこなう。式(IV)で表される化合物は、例えば、所望により保護された式(IV)で表される化合物と次式(VIa)で表される化合物との反応によって得ることができる：



式中、Xは適当な脱離基、例えば、メシレートもしくはトシレートを示し、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>は反応条件下では安定であって、反応後に容易にY<sub>1</sub>およびY<sub>2</sub>に変換し得る残基を示す。例えば、A<sub>1</sub>とA<sub>2</sub>はシリルエーテル残基、特にt-ブチルジメチルシリルエーテル残基であってよく、該残基は所望により保護された化合物(IV)と式(VIa)で表される化合物との自体既知の反応後に分解する。これによって所望により保護された一般式(VI)(式中、Y<sub>1</sub>およびY<sub>2</sub>はヒドロキシル残基を

示す)で表される化合物が得られる。これらのヒドロキシル残基は自体公知の

方法により別の脱離基、例えば、ハロゲン原子に変換することができる。所望により保護された式(IV)で表される化合物と式(VIa)で表される化合物との反応は、例えば、方法(c)において記載した式(IV)で表される化合物と式(V)で表される化合物との反応に準拠しておこなう。

式(I)で表される化合物は式(I)で表される別の化合物に変換することができる。従って、例えば、アリール残基 $R_1$ 中の置換基は自体既知の方法によって相互に変換することができる。

ハロゲン-低級アルキル、例えば、クロルメチルは、例えば、所望により置換された低級アルカノール、低級アルカンチオールもしくは低級アルキルアミンは求核置換反応によって反応させることができる。この場合、所望により置換された低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキルチオ-低級アルキルもしくは低級アルキルアミノ-低級アルキルが得られる。

ヒドロキシを、例えば、所望により置換されたハロゲン低級アルカンと反応させることによって、所望により置換された低級アルコキシが得られる。ヒドロキシを、例えば、まず第一にジハロゲン-低級アルカン、例えば、1-ブロム-2-クロルエタンと反応させることによって $\Omega$ -ハロゲン-低級アルコキシが得られる。得られた生成物を前記の方法に準拠して、所望により置換された低級アルカノール、低級アルカンチオールもしくは低級アルキルアミンと求核置換反応によって反応させることによって、所望により置換された低級アルコキシ-低級アルコキシ、低級アルキルチオ-低級アルコキシもしくは低級アルキルアミノ-低級アルコキシが得られる。

ヒドロキシの場合に準拠して、メルカプトを上記段落に記載のようにしてアルキル化することができる。

低級アルキルチオ基は適当な酸化反応によって低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基に変換することができる。

アミノ基とヒドロキシ基を既知の方法によってアシル化することによって、例えば、低級アルカノイルアミノ基および低級アルカノイルオキシ基が得られる。

カルボン酸残基は既知の誘導化法、例えば、エステル化法もしくはアミド化法によってカルボン酸誘導体、例えば、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボ

ニル、N-低級アルキルアミノカルボニル、N,N-ジ低級アルキルアミノカルボニル、シアノまたはアミジノに変換することができる。逆にカルボン酸誘導体は、例えば、ケン化反応によって遊離のカルボン酸に変換することができる。

式(I)(式中、 $R_2$ は水素原子を示す)で表される化合物はハロゲン化剤、例えば、N-ハロゲン-スクシンイミドを用いる反応によって式(I)(式中、 $R_2$ はハロゲン原子を示す)で表される化合物に変換することができる。

残基 $R_4$ と $R_5$ に含まれる置換基は自体既知の方法によって別の置換基に変換することができる。

従って、ヒドロキシ基は有機酸もしくは無機酸を用いてエステル化することができ、また、アルコールもしくは有機ハロゲン化物を用いてエーテル化することができ、さらに、還元反応で除去できる。

いずれかの中間体が反応を妨害する反応性基、例えば、カルボキシ基、ヒドロキシ基、メルカプト基またはアミノ基を有する場合には、これらの基は易分解性保護基によって一時的に保護することができる。適当な保護基の選択および該保護基の導入と除去は自体既知であり、例えば、J.F.W.マクオミー著、「有機化学における保護基」、プレナム・プレス社(ロンドン、ニューヨーク)発行(1973年)に記載されているが、さらに、例えば、次の文献を参照されたい：T.W.グリーンおよびP.G.M.ウッツ著、「有機合成における保護基」、ウィリー社(ニューヨーク等)発行(1991年)；P.J.コシエンスキー著、「保護基」、チーメ社(ストウツガルト、ニューヨーク)発行(1994年)。

式(I)で表される化合物の塩は自体既知の方法で調製することができる。例えば、式(I)で表される化合物の酸付加塩は適当な酸または適当なイオン交換試薬を用いて処理することによって得られ、また、塩基含有塩は適当な塩基または適当なイオン交換試薬を用いて処理することによって得られる。式(I)で表される化合物の塩は常套法によって遊離の化合物(I)に変換することができる。即ち、酸付加塩は、例えば、適当な塩基性試薬または適当なイオン交換試薬を用いて処



理すればよく、また、塩基含有塩は、例えば、適当な酸または適当なイオン交換試薬を用いて処理すればよい。

化合物(I)の塩は自体既知の方法により化合物(I)の別の塩に変換させること

ができる。例えば、酸付加塩は、例えば、塩酸のような無機酸の塩を適当な金属塩、例えば、ナトリウム塩、バリウム塩または銀塩、例えば、酢酸銀を用いて適当な溶剤中で処理することによって別の酸付加塩に変換することができる。該溶剤中においては生成する無機塩は不溶性であって反応混合物から析出する。

調製法および反応条件に応じて、塩形成特性を有する化合物(I)は遊離形態または塩形態で得ることができる。

遊離形態の化合物(I)と塩形態の化合物(I)の間には密接な関係があるので、前述および後述の記載における遊離の化合物(I)およびこれらの塩は場合によっては対応する塩および遊離の化合物(I)であると理解するのが合理的かつ合目的的である。

化合物(I)(塩形成性化合物の塩を含む)は水和物の形態であってもよく、および／または他の、例えば、所望により固体形態で存在する化合物の結晶化用溶剤を含有していてもよい。

化合物(I)およびこれらの塩は出発原料と製造法に応じて、可能な異性体形態またはこれらの混合形態で存在していてもよい。この場合、純粋な異性体、例えば、純粋なジアステレオマーとして得てもよい。これに対応して異性体混合物、例えば、ジアステレオマー混合物として存在していてもよい。製造法またはその他の条件に応じて遊離形態または塩形態の化合物(I)の異性体混合物は常套法によって構成成分に分離することができる。例えば、該成分の物理化学的特性の相違に基づき、分別結晶、蒸留および／またはクロマトグラフィー等の既知の方法によって分離することができるが、効能のある異性体を単離するのが有利である。

本発明には、上記の方法のいずれかの段階で中間生成物として得られる化合物から出発する実施態様および補足工程をおこなう実施態様または誘導体もしくは塩形態の出発原料、特に反応条件下で生成する化合物を用いる実施態様も包含さ

れる。

本発明方法においてはこの種の遊離形態もしくは塩形態の出発原料と中間生成物を使用するのが好ましく、これによって特に有用な前述の化合物(I)およびこれらの塩がはじめて得られる。化合物(I)およびこれらの塩を製造するための遊離形態もしくは塩形態の新規な出発原料と中間生成物、これらの使用およびこれ

らの製造法も本発明に包含される。この場合、可変基Rは化合物(I)の場合のような意義を有する。

本発明は化合物(I)とこれらの薬学的に使用可能な塩を、特に動物体もしくは人体の治療的処置用の薬学的製剤形態でアレルギー性の病状や疾患の処置に使用することおよびこの種の処置方法にも関する。

本発明は化合物(I)または薬学的に使用可能なこれらの塩を作用物質として含有する薬学的製剤および該製剤の製造法にも関する。この種の製剤は温血動物(特にヒト)に対して経腸投与(例えば、経口投与や経直腸投与)、非経口投与および局所投与によって使用される。この場合、この薬理学的作用物質は単独で配合してもよく、あるいは常套の薬学的助剤と共に配合してもよい。この種の製剤は該作用物質を、例えば、約0.001~100重量%、好ましくは約0.1~約50重量%含有する。

経腸投与および非経口投与用製剤の形態は、例えば、単位投与形態、例えば、糖衣錠、錠剤、カプセル、座剤およびアンプル等であってもよい。これらの形態の製剤は自体既知の方法、例えば、常套の混合法、顆粒化法、被覆法、溶解法および凍結乾燥法等によって調製される。経口投与用製剤は、作用物質を固体状キャリアー物質と混合し、得られた混合物を所望により顆粒化し、該混合物または顆粒を所望によるかもしくは必要に応じて適当な助剤を添加した後、錠剤または糖衣錠の芯に加工することによって調製される。

適当なキャリアー物質は特にフィラー、例えば、糖(例えば、ラクトース、サッカロース、マンニットもしくはソルビット)、セルロース調製品および／またはリン酸カルシウム、例えば、リン酸トリカルシウムもしくはリン酸水素カルシウム、結合剤、例えば、デンプンペースト(例えば、トウモロコシデンプン、コ

ムギデンプン、コメデンプンもしくはジャガイモデンプン)、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロースおよび／またはポリビニルピロリドン、および所望による崩壊剤、例えば、前記のデンプン、カルボキシメチルデンプン、架橋ビニルピロリドン、寒天、アルギン酸もしくはその塩、例えば、アルギン酸ナトリウム等である。助剤としてはまず第一に流動性調整剤および潤滑剤、例えば、ケイ酸、タルク、ステアリン酸もしくはその塩、例えば、ステアリン酸マグネシウムもし

くはステアリン酸カルシウム、および／まずポリエチレングリコールが挙げられる。糖衣錠の芯は適当な所望による耐胃液性の外被で被覆される。この場合、特に所望によるアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタンを含有する濃厚糖溶液、適当な有機溶剤もしくは溶剤混合物を溶媒とするラッカー溶液、または耐胃液性外被、適当なセルロース調製品、例えば、アセチルセルロースフタレートもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの溶液を用いてもよい。錠剤もしくは糖衣錠外被には種々の作用物質の投与を確認もしくは識別するために色素もしくは顔料を添加してもよい。

別の経口投与用製剤はゼラチン製ステックカプセルおよびゼラチンと可塑剤、例えばグリセリンもしくはソルビトールから成る軟質閉鎖カプセルである。ステックカプセルは、例えば、ラクトースのようなフィラー、デンプンのような結合剤、タルクやステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤および所望による安定剤から成る混合物を含有する顆粒形態の作用物質を有していてもよい。軟質カプセルの場合には、作用物質を適当な液体、例えば、脂肪油、パラフィン油または液状ポリエチレングリコールに溶解もしくは懸濁させるのが好ましく、また、所望により安定剤を添加してもよい。

経直腸投与用製剤としては、作用物質と座剤用基剤からなる座剤が例示される。座剤用基剤としては、例えば、天然もしくは合成のトリグリセリド、パラフィン系炭化水素、ポリエチレングリコールもしくは高級アルコールが適当である。さらに、作用物質と座剤用基剤を含有するゼラチン直腸カプセルを使用してもよ

い。基剤としては、例えば、液状トリグリセリド、ポリエチレングリコールおよびパラフィン系炭化水素が考慮される。

非経口投与に適した製剤としてはまず第一に次のものが挙げられる：水溶性の作用物質(例えば、水溶性塩)の水溶液、対応する油性の注射用懸濁液のような作用物質の懸濁液(この場合、脂肪油のような親油性溶剤もしくはビヒクル、例えば、ゴマ油もしくは合成脂肪酸エステル、例えば、エチルオレエートもしくはトリグリセリドを用いる)または水性の注射用懸濁液(この場合、増粘性物質、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビットおよび／またはデキ

ストラン並びに安定剤が配合される)。

局所投与用製剤、例えば、皮膚の局所的処置用製剤としては次のものが例示される：ローション、クリームおよび軟膏、即ち、液状もしくは半固体状の水中油形エマルションもしくは油中水形エマルション、無水脂肪軟膏、泥膏、即ち、分泌物吸収性パウダー成分を含有するクリームおよび軟膏、膨脹性のゲル形成性物質から成る水性のもしくは低含水量のもしくは無水のゲル、泡沫剤、即ち、エーロゾル状態で圧力容器から投与される水性の水中油形エマルション、並びに水性エタノール基剤を含有するチンキ剤(保存料のような常套の助剤を含有していてもよい)。局所投与用製剤は自体既知の方法に従って作用物質を薬学的助剤と混合させて該作用物質を基剤(必要な場合には基剤の一部)に溶解もしくは懸濁させることによって調製される。作用物質が液状相に溶解されたエマルションを調製するには、通常は乳化前に作用物質を該液状相に溶解させる。作用物質がエマルション中に懸濁された懸濁液を調製するには、乳化後に作用物質を基剤の一部と混合させ、次いで残りの配合成分を添加する。

作用物質の配合量は種々の要因、例えば、作用物質の効能と作用時間、処置される疾患の程度と症状、投与方法、温血動物の種、性別、年令、体重および／または温血動物の個々の状態等によって左右される。普通の場合、体重が約75kgの温血動物に、例えば、経口投与するときの1日あたりの配合量は約1～約1000mg、特に約5～約200mgである。これらの量の作用物質は1回で投与するか、または数回に分けて投与してもよく、その投与量は例えば、10～100mg

である。

上述の本発明を以下の実施例によって説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。これまでの記載および以下の記載においては、特に言及しない限り、次の略号を使用する：Smp. (融点)、Std. (時間)、CDCl<sub>3</sub> (ジウテロクロホルム)、DMSO-d<sub>6</sub> (ヘキサジウテロジメチルスルホキシド)、CD<sub>3</sub>OD (ジウテロメタノール)。

実施例 1： 5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

N-[3-シアノ-4-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロル-2-イル]

-ホルムアミジン 4.3g をエタノール 150ml 中に懸濁させた後、ナトリウムメチラート 0.3g を添加した。還流を 1 時間おこなった後、反応混合物を室温まで冷却し、生成物を濾取した (Smp. 260 ~ 261 °C)。

a) N-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-アセトアミド：

フェナシルアミンヒドロクロリド 25.0g、トリエチルアミン 40.5ml および無水酢酸 27.6ml をテトラヒドロフラン 150ml に懸濁させた。この懸濁液を室温で 2.5 時間攪拌し、反応混合物を濾過処理に付した後、テトラヒドロフランを回転エバポレーターを用いて除去した。残渣をジエチルエーテルから晶出させた (Smp. 95 ~ 96 °C)。

b) 2-アミノ-4-フェニル-1H-ピロル-3-カルボニトリル：

ナトリウム 0.9g をエタノール 100ml に溶解させ、この溶液にマロン酸ジニトリル 2.6g を添加した。55 °C で攪拌を 30 分間おこなった後、N-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-アセトアミド 7.0g を添加し、この混合物を 55 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を氷中へ注ぎ、生成物を濾取した、<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 10.4 (s, 1H)、7.6-7.1 (m, 5H)、6.62 (s, 1H)、5.75 (s, 2H)。

c) N-[3-シアノ-4-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロル-2-イル]-ホルムアミジン：

2-アミノ-4-フェニル-1H-ピロル-3-カルボニトリル 6.0g をオル

ト蟻酸トリエチルエステル80mlに溶解させ、この溶液を140℃で1時間攪拌した。オルト蟻酸トリエチルエステルを高真空下で除去し、残渣をアンモニアを飽和させたメタノールに溶解させ、この溶液を室温で24時間攪拌し、反応混合物を濾過処理に付した。生成物はエタノールから再結晶させた(Smp. 238~239℃)。

実施例2: 5-(3-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

ナトリウムメチラート0.43gをエタノール100mlに溶解させ、この溶液にN-[3-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロル-2-イル]ホルムアミジン5.0gを添加し、1時間還流させ、反応混合物を室温まで冷却し、

生成物を沈澱させた後、濾取した(Smp. 249~250℃)。

a) 2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)-エタノン:

3-メトキシアセトフェノン10mlをジエチルエーテル10mlに溶解させ、この溶液を5℃まで冷却し、アルミニウムトリクロリド0.2gを添加し、この混合物を5℃で5分間攪拌した後、臭素3.9mlを0~5℃で滴下し、攪拌を0~5℃でさらに1時間おこなった。反応混合物を酢酸エチル中に注ぎ、次いで、水、塩化アンモニウム飽和溶液および飽和食塩水を用いて順次洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、酢酸エチルを回転エバポレーターを用いて除去した。生成物はエーテル/石油エーテルから再結晶させた(Smp. 64~65℃)。

b) 2-アジド-1-(3-メトキシフェニル)-エタノン:

2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-エタノン12.0gおよびトリカプリルメチルアンモニウムクロリド(Aliquot 366) 1.0gをトルエン300mlに加え、これに、水40mlにナトリウムアジド13.6gを溶解させ溶液を滴下し、50~55℃で攪拌を1時間おこなった。反応混合物を室温まで冷却させ、水性相を分離させてトルエンを用いて抽出した。有機相を一緒にして水洗し、乾燥後、溶剤を回転エバポレーターを用いて除去した。フラッシュクロマトグラフィー(溶離液: ジエチルエーテル/石油エーテル)によって油状生成物を得た。<sup>1</sup>

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm})$ : 7.5–7.1 (m, 4H)、4.55 (s, 2H)、3.9 (s, 3H)。

c) 2-アミノ-1-(3-メトキシフェニル)エタノンヒドロクロリド:

2-アジド-1-(4-メトキシフェニル)-エタノン7.7gおよび4N塩酸12mlをメタノール150mlに溶解させ、Pd/C(10%)触媒1.5gを用いて標準圧下での水素化反応を1時間おこなった。水素化溶液を濾過処理に付し、濾液を蒸発乾燥させた。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6, \text{ppm})$ : 8.5 (s, ブロード, 2H)、7.6–7.3 (m, 4H)、4.5 (q, 2H)、3.8 (s, 3H)。

d) N-2-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]アセトアミド:

2-アミノ-1-(3-メトキシフェニル)エタノンヒドロクロリド7.60g

トリエチルアミン10.5mlおよび無水酢酸7.1mlをテトラヒドロフラン60mlに懸濁させ、室温で攪拌を2時間おこなった。この懸濁液を濾過処理に付し、濾液を蒸発乾燥させた。残渣を酢酸エチルで抽出した後、水洗した。有機相を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、溶剤を回転エバポレーターを用いて除去した。結晶性残渣をエーテルを用いて処理した。Smp.: 109~110°C。

e) 2-アミノ-4-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロル-3-カルボニトリル:

ナトリウム0.71gをエタノール100mlに溶解させ、マロン酸ジニトリル2.03gを添加した。55°Cで30分間攪拌をおこなった後、N-2-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]アセトアミド6.38gを添加し、攪拌をさらに2時間おこなった。反応混合物を氷中に注ぎ、生成物を濾取した。Smp. 117~119°C。

f) N-[3-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロル-2-イル]ホルムアミジン:

2-アミノ-4-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロル-3-カルボニトリル5.30gをオルト蟻酸トリエチルエステル50mlに溶解させ、140°Cで1

時間攪拌した。オルト蠟酸トリエチルエステルを高真空下で除去し、残渣をアンモニア飽和メタノールに溶解させ、室温で20時間攪拌した後、濾過処理に付した。生成物はエタノールから再結晶させた。Smp.: 188~190℃。

実施例3: 5-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルーアミン

2-アミノ-4-(4-ベンジルオキシフェニル)-1H-ピロル-3-カルボニトリル15.2gをオルト蠟酸トリエチルエステル200mlに溶解させ、140℃で1時間攪拌した。オルト蠟酸トリエチルエステルを高真空下で除去し、残渣をアンモニア飽和メタノールに溶解させ、室温で20時間攪拌した。懸濁液を濾過処理に付し、紫色結晶をメタノールを用いて強く洗浄した。Smp.: 220℃(分解)。

a) 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノン:

4-ヒドロキシアセトフェノン50.0gと炭酸カリウム76.0gをアセトン600mlに加えた懸濁液にベンジルブロミド48mlを滴下し、還流を20時間おこなった。反応混合物を濾過処理に付し、濾液を蒸発乾燥させ、残渣を石油エーテルで浸漬した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 7.55(m, 5H)、7.46(m, 6H)、7.17(ddd, 1H)、5.11(s, 2H)、2.57(s, 3H)。

b) 2-ブロモ-1-(4-ベンジルオキシフェニル)-エタノン:

臭化銅173gを酢酸エチル580mlに懸濁させ、加熱還流した。1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノンのクロロホルム(330ml)溶液を40分間かけて滴下し、攪拌下で2時間還流した。懸濁液を室温まで冷却して濾過した。濾液を蒸発乾燥させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィー[溶離液: ジクロロメタン/石油エーテル(1:1)]処理によって精製した。Smp. 58~59℃。

c) 2-アミノ-1-(4-ベンジルオキシフェニル)エタノンヒドロクロリド:

2-ブロモ-1-(4-ベンジルオキシフェニル)-エタノン50.0gをクロロホルム1リットルに溶解させ、室温で20時間攪拌した。生成物を濾取し、エタノール(300ml)/濃塩酸(100ml)に溶解させ、攪拌下で還流を2時間おこ



なった。反応混合物を室温まで冷却し、生成物を濾取した。Smp. : 237~240℃(分解)。

d) N-2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-オキソエチル]アセトアミド:

2-アミノ-1-(4-ベンジルオキシフェニル)エタノンヒドロクロリド28.2gをテトラヒドロフラン300mlに懸濁させ、トリエチルアミン28.2mlおよび無水酢酸11.5mlを添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌させた後、濾過処理に付し、母液を回転エバポレーターを用いて蒸発乾燥させた。残渣を石油エーテル含有ジエチルエーテルを用いて処理した。<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, ppm): 7.8(d, 2H)、7.4(m, 5H)、7.02(d, 2H)、6.6(t, 1H)、5.18(s, 2H)、4.7(d, 2H)、2.1(s, 3H)。

e) 2-アミノ-4-(4-ベンジルオキシフェニル)-1H-ピロル-3-カルボニトリル:

ナトリウム1.5gをエタノール300mlに溶解させ、この溶液にマロン酸ジニトリル4.5gを添加し、40℃で30分間攪拌した後、N-2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-オキソエチル]アセトアミド16.1gを添加した後、攪拌を40℃でさらに18時間おこなった。反応混合物を室温まで冷却させ、生成物を濾取した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 10.3(s, 1H)、7.48(d, 2H)、7.35(m, 5H)、7.0(d, 2H)、6.4(s, 1H)、5.7(s, 2H)、5.1(s, 2H)。

上記の実施例に準拠し、所定の置換アセトフェノン誘導体を用いて対応する以下のピロロポリイミジンを調製した。

実施例4: 5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン、Smp.: 278-281℃。

実施例5: 5-(3-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン、Smp. 241-243℃。

実施例6: 5-(3-フルオロフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 7 : 5-(4-フルオロフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

実施例 8 : 5-(3-クロロフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

実施例 9 : 5-(4-クロロフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

実施例 10 : 5-(3-ブロモフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

実施例 11 : 5-(4-ブロモフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

実施例 12 : 5-p-トルイル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

実施例 13 : 5-m-トルイル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

実施例 14 : 5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

実施例 15 : 5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

G. L. ベーカーらの次の文献の記載に従って(2R/4S)-4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステルおよび(2R/4S)-4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステルを調製した: J. Org. Chem., 第46巻、第2954頁(1981年)。

実施例 16 : (2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニルピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン0.5

40g、炭酸カリウム0.70gおよび18-クラウン-6-エーテル0.670gをジメチルホルムアミド5mlに懸濁させ、70℃で15分間攪拌した後、(2R/4S)-4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル0.420gを添加し、混合物を70℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却して濾過処理に付した後、酢酸エチルを用いて抽出した。この酢酸エチル溶液を3回水洗し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、溶剤を回転エバポレーターを用いて除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー[溶離液：酢酸エチル/石油エーテル(10:1)]によって精製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 8.30(s, 1H)、7.50-7.30(m, 5H)、6.95(s, 1H)、5.5(m, 1H)、5.22(s, 2H)、4.62-4.42(m, 1H)、4.24(q, 2H)、4.12-3.80(m, 2H)、2.75(m, 1H)、2.50(m, 1H)、1.48(s, 9H)、1.30(t, 3H)。

実施例17： (2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸-エチルエステル

(2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例16)0.500gを無水テトラヒドロフラン5mlに溶解させ、4M塩酸のジエチルエーテル溶液を添加し、室温で3時間攪拌した。生成物を濾取し、高真空下で乾燥させることによって標記化合物のジヒドロクロリドを得た。Smp. : 176~178℃。

実施例18： (2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

(2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例16)0.200gをジエチルエーテル15mlに溶解させ、0℃まで冷却し、メタノール0.03mlと水素化ホウ素リチウム0.015g

を添加した後、攪拌下で還流を2時間おこなった。反応混合物に塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、溶剤を回転エバポレーターを用いて除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー[溶離液：ジクロロメタン/メタノール(10:0.4)]によって精製した。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>:ppm): 8.31 (s, 1H)、7.5 (m, 5H)、6.92 (s, 1H)、5.5 (m, 1H)、5.20 (s, 2H)、4.3 (m, 1H)、3.9 (m, 1H)、3.8 (m, 1H)、2.5 (m, 1H)、2.22 (m, 1H)、1.88 (s(ブロード), 1H)、1.48 (s, 9H)。

実施例19: (2R/4S)-[4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-2-イル]メタノール  
(2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例18)0.080gをテトラヒドロフラン1mlに溶解させ、4M塩酸のジエチルエーテル8mlを加え、室温で2時間攪拌した。生成物を濾取し、高真空下で乾燥させることによって標記化合物のジヒドロクロリドを得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.42 (s, 1H)、7.88 (s, 1H)、7.50 (m, 5H)、5.52 (m, 1H)、4.05 (m, 1H)、3.75 (m, 1H)、

3.58 (m, 1H)、2.52 (m, 1H)、2.41 (m, 1H)。

実施例20: (2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

(2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル0.050gをメタノール5mlに溶解させ、Pd/C(10%)触媒0.010gを用いる標準圧下での水素化反応を18時間おこなった。触媒を濾去し、濾液を蒸発乾燥させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー[溶離液：ジクロロメタン/メタノール(10:0.4)]によって精

製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 8.32(s, 1H)、7.32-7.25(m, 3H)、6.95(d, 2H)、6.88(d, 1H)、5.5(m, 1H)、5.20(s, 2H)、4.62-4.48(m, 1H)、4.25(m, 3H)、4.19(m, 1H)、2.75(m, 1H)、2.52(m, 1H)、1.48(s, 9H)、1.25(t, 3H)。

a) (2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-tert-ブチルエステル-2-エチルエステル :

実施例16に準拠して5-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン(実施例3)および(2R/4R)-4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-tert-ブチルエステル-2-エチルエステルから調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 8.30(s, 1H), 7.50-7.35(m, 7H), 7.08(d, 2H), 6.89(d, 1H), 5.50(m, 1H), 5.18(s, 2H), 5.11(s, 2H), 5.60-5.42(m, 1H), 4.25(q, 2H), 4.12(m, 1H), 3.96-3.75(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.50(m, 1H), 1.49(s, 9H), 1.28(t, 3H)。

実施例21 : (2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-

#### 2-カルボン酸-エチルエステル

(2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-tert-ブチルエステル-2-エチルエステル0.183gをテトラヒドロフラン3mlに溶解させ、4M塩酸のジエチルエーテル20mlを添加し、室温で攪拌を16時間おこなった。得られた懸濁液を濾過処理に付し、生成物をジエチルエーテルで洗浄することによって標記化合物のジヒドロクロリドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 9.8(s(ブロード), 1H), 8.5(s, 1H), 7.9(s, 1H), 7.3(d, 2H), 6.9(d, 2H), 5.6(m, 1H), 4.9(dd, 1H), 4.49(q, 2H), 3.9(m, 1H), 3.60(m, 1H), 2.70(m, 2H), 1.28(t, 3

H)。

実施例22： (2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例20に準拠して(2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから調製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 10.5 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.0-3.62 (m, 4H), 2.5 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.5 (s, 9H)。

a) (2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例18に準拠して(2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例20a)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.32 (s, 1H), 7.5-7.3 (m, 7H), 7.1 (d, 2H), 6.9 (s, 1H), 5.5 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.98-3.70 (m, 4H), 2.5 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.5 (s, 9

H)。

実施例23： (2R/4S)-4-[4-アミノ-7-(5-ヒドロキシメチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-フェノール

(2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル-ピロリジン-2-カルボン酸-エチルエステル0.034gをメタノール5mlに溶解させ、Pd/C(10%)触媒0.010gを用いる標準圧下での水素化反応を17時間おこなった。触媒を濾去し、濾液を蒸発乾燥させ、残渣をジエチルエーテルを用いて処理した。<sup>1</sup>H-NMR(C

$D_3O D$ , ppm) : 8.38 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.32 (d, 2 H), 6.92 (d, 2 H), 5.62 (m, 1 H), 4.30 (m, 1 H), 4.00–3.88 (m, 4 H), 2.60 (m, 2 H)。

a) (2 R / 4 S) – 4 – [4 – アミノ – 5 – (4 – ベンジルオキシフェニル) – ピロロ[2, 3-d]ピリミジン – 7 – イル – ピロリジン – 2 – カルボン酸 – エチル エ 1 – カルボン酸 – t – ブチルエステル

実施例 18 に準拠して (2 R / 4 S) – 4 – [4 – アミノ – 5 – (4 – ベンジルオキシフェニル) – ピロロ[2, 3-d]ピリミジン – 7 – イル] – ピロリジン – 1, 2 – ジカルボン酸 – 1 – t – ブチルエステル – 2 – エチルエステル (実施例 20 a) から調製した。<sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ , ppm) : 8.52 (s, 1 H), 7.52–7.32 (m, 7 H), 7.1 (d, 2 H), 6.95 (d, 1 H), 5.50 (m, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 4.62–4.42 (m, 2 H), 4.28 (m, 2 H), 4.10 (m, 1 H), 3.95–3.70 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.50 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H)。

b) (2 R / 4 S) – {4 – [4 – アミノ – 5 – (4 – ベンジルオキシフェニル) – ピロロ[2, 3-d]ピリミジン – 7 – イル] – ピロリジン – 2 – イル} – メタノール :

(2 R / 4 S) – 4 – [4 – アミノ – 5 – (4 – ベンジルオキシフェニル) – ピロロ[2, 3-d]ピリミジン – 7 – イル] – ピロリジン – 1, 2 – ジカルボン酸 – 1 – t – ブチルエステル 0.100 g をテトラヒドロフラン 4 ml に溶解させ、4 M 塩酸のジエチルエーテル 10 ml を添加し、室温で攪拌を 1 時間おこなった。生成物

を濾取して高真空下で乾燥させることによって標記化合物のジヒドロクロリドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $CD_3OD$ , ppm) : 8.4 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.5–7.10 (m, 9 H), 5.65 (m, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 4.32 (m, 1 H), 4.00–3.65 (m, 4 H), 2.60 (m, 2 H)。

実施例 24 : (2 R / 4 S) – 4 – (4 – アミノ – 5 – フェニル – ピロロ[2, 3-d]ピリミジン – 7 – イル) – 1 – (2, 2 – ジメチルプロピオニル) – ピロリジン – 2 – カルボン酸エチルエステル

(2R/4S)-4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル0.130gをメタノール8mlに溶解させ、Pd/C(10%)触媒0.030gを用いる標準圧下での水素化反応を1時間おこなった。触媒を濾去し、濾液を蒸発乾燥させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー[溶離液：ジクロロメタン/メタノール(10:0.4)]によって精製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.2(s, 1H), 7.55-7.30(m, 6H), 6.15(s(ブロード), 2H), 5.99(m, 1H), 4.62(m, 1H), 4.30-3.98(m, 4H), 2.78(m, 1H), 2.30(m, 1H), 1.22(t, 3H), 1.10(m, 9H)。

a)(2R/4S)-4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

カルボベンズオキシイミダゾリド(Z-イミダゾール)1.51gをジクロロメタン30mlに溶解させ、この溶液を0℃まで冷却させた後、トリエチルオキソニウムテトラフルオロボレート1.41gを添加し、攪拌を0℃で1時間おこなった後、室温でさらに3時間おこなった。次いで、(2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例16)0.560gを添加し、室温で攪拌を20時間おこなった。反応混合物をジクロロメタン150mlで抽出し、硫酸水素ナトリウムの飽和溶液で2回、水で2回および塩化ナ

トリウムの飽和溶液で1回それぞれ処理した。有機相を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過処理に付した後、溶剤を回転エバポレーターを用いて除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー[溶離液：ジクロロメタン/石油エーテル(8:2)]によって精製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.70(s, 1H), 7.50-7.32(m, 10H), 7.23(s, 1H), 5.55(m, 1H), 5.08(s, 2H), 4.48(m, 1H), 4.25-



4.10 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.22 (t, 3H)。

Z-イミダゾール[CAS-Reg-Nr.: 22129-07-3]は次の文献の記載に従ってZ-クロリドとイミダゾールから調製した: B.E.ワトキンスおよびH.ラポポルト, J.Org.Chem., 第47巻、第4471頁~第4477頁(1982年)。

b) (2R/4S)-4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル:

実施例19に準拠して(2R/4S)-4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステルから標記化合物のヒドロクロリドを得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60-7.30 (m, 10H), 5.80 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 1.32 (t, 3H)。

c) (2R/4S)-4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(2,2-ジメチル-プロピオン)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル:

(2R/4S)-4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステルヒドロクロリド0.250gをテトラヒドロフラン/ジメチルホルムアミド(1:1)4mlに懸濁させ、この懸濁液にトリエチルアミン0.140mlおよび

ピバロイドクロリド0.06mlを添加し、室温で攪拌を3時間おこなった。反応混合物を酢酸エチルを用いて抽出し、水洗を3回おこなった。有機相を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、溶剤を回転エバポレーターを用いて除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー[溶離液: ジクロロメタン/メタノール(10:0.2)]によって精製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.75 (s, 1H), 7

.52-7.31 (m, 10H), 7.09 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 2H), 4.12 (q, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.30-1.18 (m, 12H)。

実施例24の手順に準拠して以下の実施例25～29の化合物を調製した。

実施例25: (2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(3,3-ジメチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.28 (s, 1H), 7.5-7.35 (m, 5H), 6.9 (s, 1H), 5.70 (s (ブロード), 2H), 5.55 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.3-4.2 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.2 (q, 2H), 1.30 (t, 3H), 1.01 (s, 9H)。

実施例26: (2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-(3,3-ジメチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.30 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.40 (s (ブロード), 2H), 4.80 (m, 1H), 4.30 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.22 (q, 2H), 1.30 (t, 3H), 1.02 (s, 9H)。

実施例27: (2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-t-ブトキシアセチルピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.3 (s, 1H), 7.5-7.35 (m, 5H), 7.0 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.32-4.00 (m, 6H), 2.78 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 1.10 (s, 9H)。

実施例28: (2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(2-t-ブトキシカルボニ

ルアミノ-3-メチルーペンタノイル)-ピロリジン-2-カル  
ボン酸エチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.30(s, 1H), 7.50-7.32(m, 5H), 6.9(s, 1H), 5.55(m, 1H), 5.27(m, 3H), 4.75(m, 1H), 4.42-4.03(m, 4H), 2.95(m, 1H), 2.50(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.39-1.28(m, 5H), 1.10(m, 1H), 0.9(d, 3H), 0.8(t, 3H)。

実施例29: (2R/4S)-1-(2-アミノ-3-メチルーペンタノイル)  
-4-(4-アミノ-5-フェニルーピロロ[2,3-d]ピリミジ  
ン-7-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.50(s, 1H), 8.20(s(ブロード), 2H), 7.80(s, 1H), 7.50-7.35(m, 5H), 5.55(m, 1H), 4.72(m, 1H), 4.38-3.90(m, 4H), 3.00(m, 1H), 2.50(m, 1H), 1.25(t, 3H), 1.0(m, 1H), 0.90(d, 3H), 0.70(t, 3H)。

実施例30: (2R/4S)-1-[4-(4-アミノ-5-フェニルーピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシメチルーピ  
ロリジン-1-イル]-2,2-ジメチループロパン-1-オン

実施例24に準拠して(2R/4S)-{7-[1-(2,2-ジメチループロピオニル)-5-ヒドロキシメチルーピロリジン-3-イル]-5-フェニルー7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-カルバミン酸-ベンジルエステルから調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.3(s, 1H), 7.52-7.38(m, 5H), 6.9(s, 1H), 2H), 5.55(m, 1H), 5.20(s(ブロード), 4.75(m, 1H), 4.18-3.70(m, 4H), 2.60(m, 1H), 2.25(m, 1H), 1.70(s(ブロード), 1H), 1.00(s, 9H)。

a) (2R/4S)-{7-[1-(2,2-ジメチループロピオニル)-5-ヒドロ

キシメチルーピロリジン-3-イル]-5-フェニルー7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-カルバミン酸-ベンジルエステル:

実施例18に準拠して(2R/4S)-4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-エチルエステル(実施例24c)から調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.72(s, 1H), 7.50-7.30(m, 10H), 7.02(s, 1H), 5.59(m, 1H), 5.08(s, 2H), 4.75(m, 1H), 4.20-3.70(m, 4H), 2.51(m, 1H), 2.25(m, 1H), 1.75(s(ブロード), 1H), 1.12(s, 9H)。

実施例30の手順に準拠して以下の実施例31~34の化合物を調製した。

実施例31: (2R/4S)-1-[4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-ブタン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.30(s, 1H), 7.5-7.34(m, 5H), 6.97(s, 1H), 5.52(m, 1H), 5.28(s, 2H), 4.71(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.10(m, 1H), 3.95-3.70(m, 2H), 2.60(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.20(q, 2H), 1.02(s, 9H)。

実施例32: (2R/4S)-1-{4-アミノ-5-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル}-3,3-ジメチル-ブタン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, ppm): 8.15(s, 1H), 7.30(d, 2H), 7.15(s, 1H), 6.88(d, 2H), 5.51(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.10-3.60(m, 4H), 2.70-2.50(m, 2H), 2.25(q, 2H), 0.99(s, 9H)。

実施例33: (2R/4S)-1-[4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル]-2-tert-ブトキシ-エタノン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.70(s, 1H), 7.50-7.40(m, 5H),

7.10(s, 1H), 5.58(m, 1H), 4.52(m, 1H), 4.32(m, 1H), 4.10(m, 1H), 4.00(m, 2H), 3.90(m, 1H), 3.72(m, 1H), 2.52(m, 1H), 2.30(m, 1H), 1.10(s, 9H)。

実施例34: (2R/4S)-2-アミノ-1-[4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル]-3-メチル-ペンタン-1-オン-ジヒドロクロライド

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.48(s, 1H), 8.30(s, 2H), 7.80(s, 1H), 7.50(m, 5H), 5.70(m, 1H), 4.38(m, 1H), 4.20(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.60(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.40(m, 1H), 2.70-2.52(m, 2H), 1.40(m, 1H), 1.10(t, 3H), 0.80-0.68(m, 5H)。

実施例35: (2R/4R)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

実施例16に準拠して(2R/4S)-4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステルおよび5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン(実施例1)から調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.30(s, 1H), 7.50-7.35(m, 5H), 7.10(s, 1H), 5.52(m, 1H), 5.20(s, 2H), 4.45(m, 1H), 4.30-4.08(m, 3H), 3.80(m, 1H), 2.90(m, 1H), 2.35(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.30(t, 3H)。

実施例36: (2R/4R)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸-エチルエステル

実施例17に準拠して(2R/4R)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例35)から調製した。<sup>1</sup>H-N

MR(CD<sub>3</sub>OD, ppm): 8.40 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 5.70 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 1.27 (t, 3H)。

実施例37: (2R/4R)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例18に準拠して(2R/4R)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例35)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.30 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

実施例38: (2R/4R)-[4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)]-メタノール

実施例19に準拠して(2R/4R)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例37)から調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, ppm): 8.42 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 5H), 5.80 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 5H), 2.70 (m, 1H), 2.45 (m, 1H)。

実施例39: (2R/4R)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

実施例20に準拠して(2R/4S)-4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステルおよび5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン(実施例3)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>

$\delta$ , ppm): 8.30 (s, 1 H), 7.3 (d, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 6.92 (d, 2 H), 5.49 (m, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 4.45 (m, 1 H), 4.28–4.02 (m, 3 H), 3.75 (m, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 1.48 (s, 9 H), 1.22 (t, 3 H)。

実施例40: (2R/4R)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル-ピロリジン-2-カルボン酸-エチルエステル

実施例21に準拠して(2R/4R)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例39)から調製した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \text{ppm}): 8.32 (\text{s}, 1 \text{H}), 7.53 (\text{s}, 1 \text{H}), 7.30 (\text{d}, 2 \text{H}), 6.92 (\text{d}, 2 \text{H}), 5.65 (\text{m}, 1 \text{H}), 4.72 (\text{m}, 1 \text{H}), 4.38 (\text{m}, 2 \text{H}), 4.02-3.88 (\text{m}, 2 \text{H}), 3.15 (\text{m}, 1 \text{H}), 2.78 (\text{m}, 1 \text{H}), 1.32 (\text{t}, 3 \text{H})。$

実施例41: (2R/4R)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例22に準拠して(2R/4R)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステルから調製した。  
 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \text{ppm}): 8.12 (\text{s}, 1 \text{H}), 7.32 (\text{d}, 2 \text{H}), 7.30 (\text{s}, 1 \text{H}), 6.98 (\text{d}, 2 \text{H}), 5.22 (\text{m}, 1 \text{H}), 4.15 (\text{m}, 1 \text{H}), 4.03 (\text{m}, 1 \text{H}), 3.85 (\text{m}, 1 \text{H}), 3.70 (\text{m}, 1 \text{H}), 3.50 (\text{m}, 1 \text{H}), 2.75 (\text{m}, 1 \text{H}), 2.40 (\text{m}, 1 \text{H}), 1.50 (\text{s}, 9 \text{H})。$

実施例42: (2R/4R)-4-[4-アミノ-7-(5-ヒドロキシメチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-フェノール

実施例23に準拠して(2R/4R)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオ

キシーフエニル)ーピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル-2-ヒドロキシ-

メチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから調製した。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, ppm): 8.32(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.30(d, 2H), 6.92(d, 2H), 5.65(m, 1H), 4.02-3.80(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.45(m, 1H)。

実施例43: (2R/4R)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル

実施例24に準拠して(2R/4R)-4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステルから調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.22(s, 1H), 7.60-7.40(m, 5H), 7.33(s, 1H), 5.52(m, 1H), 4.68(t, 1H), 4.50(m, 1H), 4.20(q, 2H), 3.98(t, 1H), 2.90(m, 1H), 2.31(m, 1H), 1.30(m, 12H)。

実施例44: (2R/4R)-1-[4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン

実施例30に準拠して(2R/4R)-{7-[1-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5-ヒドロキシメチル-ピロリジン-3-イル]-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-カルバミン酸-ベンジルエステルから調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.3(s, 1H), 7.52-7.40(m, 5H), 7.05(s, 1H), 2H), 5.30(s, 2H), 5.20(m, 1H), 5.30(s(ブロード), 2H), 4.50(m, 2H), 3.90(m, 1H), 3.75-3.65(m, 2H), 2.70(m, 1H), 2.20(m, 1H), 1.30(s, 9H)。

実施例45: 3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジ



ン-7-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステ  
ル

実施例16に準拠して5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン(実施例1)および3-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル[CAS Reg.Nr.: 103057-45-0]から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.32(s, 1H), 7.51-7.35(m, 5H), 6.99(s, 1H), 5.50(m, 1H), 5.18(s, 2H), 3.98-3.40(m, 4H), 2.49(m, 1H), 2.25(m, 1H), 1.45(s, 9H)。

実施例46: 5-フェニル-7-ピロリジン-3-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例17に準拠して3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例45)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.58(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.58-7.38(m, 5H), 5.60(m, 1H), 3.86-3.30(m, 4H), 2.52(m, 1H), 2.38(m, 1H)。

実施例47: (2R/4R)-2-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例16に準拠して5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン(実施例1)および(2S/4R)-4-ヒドロキシ-2-(トルイル-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.30(s, 1H), 7.50-7.38(m, 5H), 6.92(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.60-4.32(m, 4H), 4.10(m, 1H), 3.60(m, 1H), 3.40(m, 1H), 1.49(s, 9H)。

(2S/4R)-4-ヒドロキシ-2-(トルイル-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルは次の文献の記載に従って調製した: T.ナカムラら、J.Org.Chem.、第57巻、第3783頁~第37

89頁(1992年)。

実施例48： (3R/5S)-5-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イルメチル)-ピロリジン-3-オール

実施例17に準拠して(2S/4R)-2-(4-アミノ-5-フェニル-ピロ

ロ[2,3-d]ピリミジン-7-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例47)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.58(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.55(m, 5H), 4.75(m, 2H), 4.48(m, 1H), 4.75(m, 1H), 3.44(m, 1H), 3.0(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.82(m, 1H)。

実施例49： (2R/4R)-2-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例16に準拠して5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン(実施例1)および(2R/4R)-4-(t-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-(トルイル-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリドン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから調製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>, ppm): 8.31(s, 1H), 7.52-7.32(m, 5H), 7.10(s, 1H), 5.22(s, 2H), 4.80(m, 1H), 4.55(m, 2H), 4.30(m, 2H), 3.60(m, 1H), 3.48(m, 1H), 1.49(s, 9H)。

(2R/4R)-4-ヒドロキシ-2-(トルイル-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル[CAS-Reg.Nr.: 141850-54-6]は次の文献の記載に従って調製した: T.ナカムラら、J. Org. Chem., 第57巻、第3783頁~第3789頁(1992年)。この化合物とt-ブチルジメチルシリルクロリドとの反応によって(2R/4R)-4-(t-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-(トルイル-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルを調製した。

実施例50： (3R/5R)-5-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イルメチル)-ピロリジン-3-オール

実施例17に準拠して(2R/4R)-2-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イルメチル)-4-ヒドロキシーピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例49)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.60(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.55-7.36(m, 5H), 4.70(m, 2H), 4.41(m, 1H), 4.10(m, 1H), 3.23(m, 2H), 2.

80(m, 1H), 1.80(m, 1H)。

実施例16に準拠して5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン(実施例1)および4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル、4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルまたは3-(トルイル-4-スルホニル)-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから以下の実施例51~54の化合物を調製した。

実施例51: 3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, ppm): 8.20(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.56-7.24(m, 5H), 5.5(m, 1H), 5.05(m, 1H), 4.10(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.30(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.20(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.45(d, 9H), 0.95(m, 3H)。

実施例52: 4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, ppm): 8.17(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.58-7.40(m, 5H), 5.08(m, 1H), 4.95(m, 1H), 4.35-4.20(m, 3H), 3.20(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.20(n, 1H), 2.08(m, 1H), 1.45(d, 9H), 1.30(m, 3H)。

実施例53: 4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジ

ン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエス  
テル

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.31(s, 1H), 7.50-7.30(m, 5H), 7.01(s, 1H), 5.15(s, 2H), 4.90(m, 1H), 4.35(m, 2H), 3.0(m, 2H), 2.10(m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.50(s, 9H)。

実施例 5 4: 3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジ

ン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエス  
テル

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.31(s, 1H), 7.52-7.32(m, 5H), 7.02(s, 1H), 5.20(s, 2H), 4.80(m, 1H), 4.30(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.30(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.23(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.49(s, 9H)。

実施例 5 5: 3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジ

ン-7-イル)-ペピリジン-2-カルボン酸-エチルエステル  
-ジヒドロクロリド

実施例 1 7 に準拠して 3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例 5 1)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, ppm): 8.18(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.52-7.40(m, 5H), 5.00(m, 1H), 4.78(m, 1H), 4.50-4.37(m, 2H), 3.60(m, 2H), 3.60(m, 2H), 2.78(m, 2H), 2.48(m, 1H), 2.28(m, 1H), 1.20(t, 3H)。

実施例 5 6: 4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジ

ン-7-イル)-ピペリジン-2-カルボン酸-エチルエステル  
-ジヒドロクロリド

実施例 1 7 に準拠して 4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例 5 2)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD,

ppm) : 8.41 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.52-7.42 (m, 5 H), 5.50 (m, 1 H), 5.00 (d, 1 H), 4.18-4.02 (m, 2 H), 3.80 (m, 1 H), 3.38 (m, 1 H), 2.28 (m, 2 H), 2.12 (m, 1 H), 2.00 (m, 1 H), 0.98 (t, 3 H)。

実施例 57 : (5-フェニル-7-ピペリジン-4-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン)-4-イル-アミン-ジヒドロクロリド

実施例 17 に準拠して 4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピ

リミジン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例 53) から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 8.51 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.51-7.40 (m, 5 H), 5.00 (m, 1 H), 3.48 (m, 2 H), 3.18 (m, 2 H), 2.40 (m, 2 H), 2.18 (m, 2 H)。

実施例 58 : (5-フェニル-7-ピペリジン-3-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン)-4-イル-アミン-ジヒドロクロリド

実施例 17 に準拠して 3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例 54) から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 8.55 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.50-7.40 (m, 5 H), 5.20 (m, 1 H), 3.51-3.30 (m, 3 H), 2.88 (m, 1 H), 2.30-1.89 (m, 4 H)。

実施例 16 に準拠して 5-(3-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは 5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンから実施例 59~62 の化合物を調製した。

実施例 59 : 4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

実施例 60 : 4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

実施例 6 1 : 3-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, ppm): 8.32(s, 1H), 7.40(m, 1H), 7.10-6.86(m, 1H), 5.50(m, 1H), 5.30(s, 2H), 4.01-3.82(m, 2H), 3.69-3.48(m, 2H), 2.45(m, 1H), 2.30(m, 1H), 1.50(s, 9H)。

実施例 6 2 : 4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2

3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸-t

ブチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, ppm): 8.31(s, 1H), 7.38(d, 2H), 6.99(d, 2H), 6.90(s, 1H), 5.47(m, 1H), 5.24(s, 2H), 3.95-3.81(m, 2H), 3.72-3.51(m, 2H), 2.42(m, 1H), 2.27(m, 1H), 1.48(s, 9H)。

実施例 20/21 に準拠して 5-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは 5-(3-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび 3-(トルオール-4-スルホニルメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから実施例 6 3 および 6 4 の化合物を調製した。

実施例 6 3 : 5-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-ピロリジン-3-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン-ジヒドロクロライド

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.52(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.52-7.32(m, 7H), 7.18(d, 2H), 5.10(m, 1H), 5.18(s, 2H), 3.76(m, 1H), 3.57(m, 2H), 3.38(m, 1H), 2.58(m, 1H), 2.34(m, 1H)。

実施例 6 4 : 5-(3-ベンジルオキシフェニル)-7-ピロリジン-3-

イルー7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン-ジ  
ヒドロクロライド

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.52(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.50-7.28(m, 6H), 7.18-7.05(m, 3H), 5.55(m, 1H), 5.15(s, 2H), 3.80(m, 1H), 3.61(m, 2H), 3.38(m, 1H), 2.56(m, 1H), 2.37(m, 1H)。

実施例20/20aに準拠して5-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミンおよび3-(トルオール-4-スルホニルメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから実施例65の化合物を調製した。

実施例65: 3-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-カルボン  
酸-t-ブチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.52(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.28(d, 2H), 6.89(d, 2H), 6.09(s; ブロード), 2H), 5.28(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.62-3.40(m, 3H), 2.38(m, 2H), 1.42(s, 9H)。

実施例21に準拠して3-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例65)から実施例66の化合物を調製した。

実施例66: 4-(4-アミノ-7-ピロリジン-3-イル-7H-ピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-フェノール-ジヒドロクロ  
ライド

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.99(s; ブロード), 1H), 8.50(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.30(d, 2H), 6.90(d, 2H), 5.58(m, 1H), 3.72(m, 1H), 3.49(m, 3H), 3.31(m, 1H), 2.52(m, 1H), 2.30(m, 1H)。

実施例24に準拠して4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1

ーt-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例59)から実施例67~70の化合物を調製した。

実施例67: 4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-(3,3-ジメチルブチリル)-ピロリジン-2-カルボン酸-エチルエステル

実施例68: 4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-(3,3-ジメチルブチリル)-ピロリジン-2-カルボン酸-エチルエステル

実施例69: 4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-(2-アミノ-3-メチル-ペタノイル)-ピロリジン-2-カルボン酸-エチルエステル

実施例70: 4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-(2-アミノ-3-メチル-ペンタノイル)-ピロリジン-2-カルボン酸-エチルエステル

実施例30に準拠して4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-ーt-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例59または実施例60)から実施例71および72の化合物を調製した。

実施例71: 1-{4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル}-3,3-ジメチルブタン-1-オン

実施例72: 1-{4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル}-3,3-ジメチルブタン-1-オン

実施例17に準拠して実施例73~76の化合物を調製した。

実施例73: 4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-2-カルボン酸-



エチルエステル

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例59)から調製した。

実施例74: 4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-2-カルボン酸-エチルエステル

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例60)から調製した。

実施例75: 5-(4-メトキシフェニル)-7-ピロリジン-3-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン-ジヒドロクロリド

実施例17に準拠して3-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例61)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 10.0(s;ブロード), 1H), 9.80(s(ブロード), 1H), 8.52(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.42(d, 2H), 7.08(d, 2H), 5.10(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.60(m, 2H), 3.40(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.32(m, 1H)。

実施例76: 5-(3-メトキシフェニル)-7-ピロリジン-3-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン-ジヒドロクロリド

実施例17に準拠して3-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例62)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 10.10(s, 1H), 9.80(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.42(m, 1H), 7.10(m, 2H), 6.99(m, 1H), 5.10(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.54(m, 2H), 3.38(m, 1H), 2.52(m, 1H), 2.32(m, 1H)。

実施例23に準拠して5-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは5-(3-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび3-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから実施例77および78の化合物を調製した。

実施例77: 4-(4-アミノ-7-ピロリジン-3-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-フェノール

実施例78: 3-(4-アミノ-7-ピロリジン-3-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-フェノール

実施例45に準拠して5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび相当する1-置換3-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジンから実施例79~83の化合物を調製した。

実施例79: 2-{2-[3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1-イル]-エチル-アミノ}-エタノール

実施例80: 7-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例81: 7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例82: 2-[3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1-イル]-エタノール

実施例83: 7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピロリジン-3-イル]-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例20に準拠して5-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは5-(3-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

ルー7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび相当する1-置換3-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジンから実施例84~99の化合物を調製した。

実施例84： 4-(4-アミノ-7-{1-[2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-フェノール

実施例85： 3-(4-アミノ-7-{1-[2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エチル]-ピロリジン-3-イル}-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-フェノール

実施例86： 4-{4-アミノ-7-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例87： 3-{4-アミノ-7-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例88： 4-{4-アミノ-7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例89： 3-{4-アミノ-7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例90： 4-{4-アミノ-7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例91： 3-{4-アミノ-7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例92： 4-{4-アミノ-7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エ

チル)ーピロリジンー3ーイル]ー7Hーピロロ[2,3-d]ピリ  
ミジンー5ーイル}ーフェノール

実施例93: 3ー{4ーアミノー7ー[1ー(2ーイミダゾルー1ーイルーエ  
チル)ーピロリジンー3ーイル]ー7Hーピロロ[2,3-d]ピリ  
ミジンー5ーイル}ーフェノール

実施例94: 4ー{4ーアミノー7ー[1ー(2ーヒドロキシエチル)ーピロ  
リジンー3ーイル]ー7Hーピロロ[2,3-d]ピリミジンー5ー  
イル}ーフェノール

実施例95: 3ー{4ーアミノー7ー[1ー(2ーヒドロキシエチル)ーピロ  
リジンー3ーイル]ー7Hーピロロ[2,3-d]ピリミジンー5ー  
イル}ーフェノール

実施例96: {3ー[4ーアミノー5ー(3ーベンジルオキシフェニル)ーピ  
ロロ[2,3-d]ピリミジンー7ーイル]ーピロリジンー1ーイ  
ル}ー酢酸ーメチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, ppm): 8.3(s, 1H), 7.49-7.39(m, 7H),  
7.1(m, 2H), 6.95(m, 1H), 5.5(m, 1H), 5.12(s, 2H), 5.05

(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.42(q, 2H), 3.29-3.13(m, 2H), 2.  
.99(m, 1H), 2.70-2.51(m, 2H), 2.08(m, 1H)。

実施例97: {3ー[4ーアミノー5ー(3ーヒドロキシフェニル)ーピロロ  
[2,3-d]ピリミジンー7ーイル]ーピロリジンー1ーイル}ー  
酢酸ーメチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.59(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.  
28(t, 1H), 6.82(m, 2H), 6.72(d, 1H), 6.10(s; ブロード), 2  
H), 5.11(m, 1H), 3.62(s, 3H), 3.45(q, 2H), 3.16-2.82(  
m, 3H), 2.60(m, 1H), 2.42(m, 1H) 1.95(m, 1H)。

実施例98: 2ー{3ー[4ーアミノー5ー(3ーヒドロキシフェニル)ーピ  
ロロ[2,3-d]ピリミジンー7ーイル]ーピロリジンー1ーイ  
ル}ーN,Nージメチルーアセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, ppm): 8.12(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.29(m, 1H), 6.96(m, 2H), 6.80(m, 1H), 5.41(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.30(m, 1H), 3.20(m, 1H), 3.10(s, 3H), 2.93(s, 3H), 2.88(m, 1H), 2.59(m, 2H), 2.09(m, 1H).

実施例99: 2-{3-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-イル}-アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.70(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.46(s; ブロード), 1H), 7.25(t, 1H), 7.15(s; ブロード), 1H), 6.88(m, 2H), 6.79(m, 1H), 6.12(s; ブロード), 2H), 5.38(m, 1H), 3.40(m, 1H), 2.93(m, 2H), 2.57(m, 1H), 2.42(m, 1H), 2.05(m, 1H)。

実施例45に準拠して5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは5-(3-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび相当する1-置換3-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジンから実施例100~109の化合物を調製した。

実施例100: 2-(2-{3-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-イル}-エチルアミノ)-エタノール

実施例101: 2-(2-{3-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-イル}-エチルアミノ)-エタノール

実施例102: 5-(4-メトキシフェニル)-7-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例103: 5-(3-メトキシフェニル)-7-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ

[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例104: 7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-5-(4-メトキシ-フェニル)-7H-ピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例105: 7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-5-(3-メトキシ-フェニル)-7H-ピロロ  
-[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例106: 7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピロリジン-3-イル]-5-(4-メトキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピ  
リミジン-4-イル-アミン

実施例107: 7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピロリジン-3-イル]-5-(3-メトキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]-  
ピリミジン-4-イル-アミン

実施例108: {3-[4-アミノ-5-(3-メトキシ-フェニル)-ピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-イル}-酢  
酸メチルエステル

実施例16に準拠して5-(4-メトキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは5-(3-メトキシ-フェニル)-7H-

ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エステルから実施例109および110の化合物を調製した。

実施例109: 4-[4-アミノ-5-(4-メトキシ-フェニル)-ピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1,2-ジカル  
ボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

実施例110: 4-[4-アミノ-5-(3-メトキシ-フェニル)-ピロロ[2  
,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1,2-ジカルボ  
ン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

実施例20に準拠して5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-7H-ピロロ[

2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは5-(3-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび4-(トリル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステルから実施例111~115の化合物を調製した。

実施例111: 4-[4-アミノ-5-(3-ベンジルオキシフェニル)-  
ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-  
カルボン酸-t-ブチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, ppm): 8.30(s, 1H), 7.40(m, 6H), 7.10-6.92(m, 4H), 5.12(s, 4H), 4.88(m, 1H), 4.32(m, 2H), 2.96(m, 2H), 2.11(m, 1H), 1.97-1.82(m, 3H), 1.49(s, 9H)。

実施例112: 4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロ  
ロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1,2-ジ  
カルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

実施例113: 4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-ピロ  
ロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1,2-ジカ  
ルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

実施例17に準拠して実施例114~117の化合物を調製した。

実施例114: 4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-2-カルボン  
酸-エチルエステル

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例100)から調製した。

実施例115: 4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-2-カルボン  
酸-エチルエステル

実施例 17 に準拠して 4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例 110)から調製した。

実施例 116: 4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-2-カルボン酸-エチルエステル

実施例 17 に準拠して 4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例 112)から調製した。

実施例 117: 4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-2-カルボン酸-エチルエステル

実施例 17 に準拠して 4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例 113)から調製した。

実施例 16 に準拠して 5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは 5-(3-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび 4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから実施例 118 および 119 の化合物を調製した。

実施例 118: 4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例 119: 4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, ppm): 8.32(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.38(t, 1H), 7.08-6.87(m, 3H), 5.22(s, 2H), 4.90(m, 1H), 4



.31 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

実施例16に準拠して5-(3-フルオロフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから実施例120の化合物を調製した。

実施例120: 4-[4-アミノ-5-(3-フルオロフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, ppm): 8.38 (s, 1H), 7.52-7.38 (m, 1H), 7.28-7.02 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。

実施例20に準拠して5-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは5-(3-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジン-1-ジカルボン酸-t-ブチルエステルから実施例121および122の化合物を調製した。

実施例121: 4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例122: 4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.28 (s; ブロード), 2H), 4.78 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。

実施例17に準拠して実施例123～126の化合物を調製した。

実施例123: 5-(4-メトキシフェニル)-7-ピペリジン-4-イル  
-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例118)から調製した。

実施例124: 5-(3-メトキシフェニル)-7-ピペリジン-4-イル  
-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例119)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.48(m;ブロード), 1H), 9.30(m;ブロード), 1H), 8.52(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.42(t, 1H), 7.12(m, 2H), 6.99(m, 1H), 5.00(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.46(m, 2H), 3.12(m, 2H), 2.40(m, 2H), 2.12(m, 2H)。

実施例125: 4-(4-アミノ-7-ピペリジン-4-イル-7H-ピロ  
ロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-フェノール

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例121)から調製した。

実施例126: 3-(4-アミノ-7-ピペリジン-4-イル-7H-ピロ  
ロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-フェノール

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例122)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), 9.80(s;ブロード, 1H), 9.39(m, 1H), 9.20(m, 1H), 8.54(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.30(t, 1H), 6.92-6.80(m, 3H), 5.00(m, 1H), 3.49(m, 2H), 3.18(m, 2H), 2.38(m, 2H), 2.17(m, 2H)。

実施例 1 2 7 : 5-(3-フルオールフェニル)-7-ピペリジン-4-イル  
-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン-ジヒド  
ロクロリド

実施例 1 7 に準拠して 4-[4-アミノ-5-(3-フルオールフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例 1 2 0)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.45(m, 1H), 9.32(m, 1H), 8.58(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.55(m, 1H), 7.38-7.15(m, 3H), 5.00(m, 1H), 3.41(m, 2H), 3.15(m, 2H), 2.35(m, 2H), 2.14(m, 2H)。

実施例 1 6 に準拠して 5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミンまたは 5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミンまたは 5-(3-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミンおよび相当する 1-置換 4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジンから実施例 1 2 8 ~ 1 4 2 の化合物を調製した。

実施例 1 2 8 : 7-[1-(2-モルホリン-4-イルエチル)-ピペリジ  
ン-4-イル]-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミ  
ジン-4-イルアミン

実施例 1 2 9 : 7-{1-[2-(2-アミノエトキシ)-エチル]-ピペリ  
ジン-4-イル}-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリ  
ミジン-4-イルアミン

実施例 1 3 0 : 7-[1-(2-イミダゾル-1-イルエチル)-ピペリジ  
ン-4-イル]-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミ

ジン-4-イルアミン

実施例 1 3 1 : 7-[1-(2-メトキシエチル)-ピペリジン-4-イル]  
-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イ  
ルアミン

実施例 1 3 2 : 2-[4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]

ピリミジン-7-イル)-ピペリジン-1-イル]-エタノール

実施例133: 5-(4-メトキシフェニル)-7-[1-(2-モルホリン  
-4-イル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-7H-ピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例134: 5-(3-メトキシフェニル)-7-[1-(2-モルホリン  
-4-イル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-7H-ピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例135: 7-{1-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エチル)-ピペリ  
ジン-4-イル]}-5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピロ  
ロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例136: 7-{1-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エチル]-ピペリ  
ジン-4-イル]-5-(3-メトキシフェニル)-7H-ピロ  
ロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例137: 7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エチル)-ピペリジ  
ン-4-イル]-5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピロロ  
-[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例138: 7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エチル)-ピペリジ  
ン-4-イル]-5-(3-メトキシフェニル)-7H-ピロロ  
-[2,3-d]-ピリミジン-4-イル-アミン

実施例139: 7-[1-(2-メトキシエチル)-ピペリジン-4-イル]  
-5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]-  
ピリミジン-4-イル-アミン

実施例140: 7-[1-(2-メトキシエチル)-ピペリジン-4-イル]  
-5-(3-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]-

ピリミジン-4-イル-アミン

実施例141: 2-{4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピ  
ロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-イ  
ル}-エタノール

実施例 1 4 2 : 2- {4- [4- アミノ- 5- (3- メトキシフェニル)- ピロロ [2, 3- d] ピリミジン- 7- イル]- ピペリジン- 1- イル}- エタノール

実施例 1 4 3 : 2- {4- [4- アミノ- 5- (3- メトキシフェニル)- ピロロ [2, 3- d] ピリミジン- 7- イル]- ピペリジン- 1- イル}- エタノール

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, ppm): 8.32(s, 1H), 7.36(t, 1H), 7.09-6.90(m, 4H), 5.20(s, 2H), 4.75(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.68(t, 2H), 3.09(m, 2H), 2.61(t, 2H), 2.35(m, 2H), 2.19-1.90(m, 4H)。

実施例 1 4 4 : {4- [4- アミノ- 5- (3- メトキシフェニル)- ピロロ [2, 3- d] ピリミジン- 7- イル]- ピペリジン- 1- イル}- 酢酸- メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, ppm): 8.31(s, 1H), 7.38(t, 1H), 7.10-6.88(m, 4H), 5.18(s, 2H), 4.75(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.30(s, 2H), 3.10(m, 2H), 2.49(m, 2H), 2.21-2.02(m, 4H)。

実施例 1 4 5 : 2- {4- [4- アミノ- 5- (3- メトキシフェニル)- ピロロ [2, 3- d] ピリミジン- 7- イル]- ピペリジン- 1- イル}- アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.13(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.38(t, 1H), 7.22(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.07-7.01(m, 2H), 6.90(m, 1H), 6.12(s; ブロード), 2H), 4.61(s, 1H), 3.82(s, 3H), 3.35(m, 2H), 2.98(s, 2H), 2.31(m, 2H), 2.16(m, 2H), 1.88(m, 2H)。

実施例 1 4 6 : 2- {4- [4- アミノ- 5- (3- メトキシフェニル)- ピロロ [2, 3- d] ピリミジン- 7- イル]- ピペリジン- 1- イル}- N, N- ジメチル- アセトアミド

Smp: 214-216°C

実施例147: 4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}-酢酸

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.30(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.40(t, 1H), 7.09-6.90(m, 3H), 4.80(m, 1H), 4.12(s, 2H), 3.70(s, 3H), 3.60(m, 2H), 3.30(m, 2H), 2.50(m, 2H), 2.18(m, 2H)。

実施例20に準拠して5-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは5-(3-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび相当する1-置換4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジンから実施例148-157の化合物を調製した。

実施例148: 4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例149: 3-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例150: 4-{4-アミノ-7-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例151: 3-{4-アミノ-7-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例152: 4-(4-アミノ-7-{1-[2-(2-アミノエトキシ)-エチル]-ピペリジン-4-イル}-7H-ピロロ[2,3-d]-ピリミジン-5-イル)-フェノール

実施例 1 5 3 : 3-(4-アミノ-7-{1-[2-(2-アミノ-エトキシ)-  
エチル]-ピペリジン-4-イル}-7H-ピロロ[2,3-d]-  
ピリミジン-5-イル)-フェノール

実施例 1 5 4 : 4-{4-アミノ-7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピペ  
リジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-  
イル}-フェノール

実施例 1 5 5 : 3-{4-アミノ-7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピペ  
リジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-  
イル}-フェノール

実施例 1 5 6 : 4-{4-アミノ-7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-  
エチル)-ピペリジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピ  
リミジン-5-イル}-フェノール

実施例 1 5 7 : 3-{4-アミノ-7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-  
エチル)-ピペリジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピ  
リミジン-5-イル}-フェノール

実施例 1 5 8 : {4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシ-フェニル)-ピロ  
ロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル 1  
-酢酸-メチルエステル

実施例 1 5 9 : 2-{4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシ-フェニル)-  
ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-イ  
ル}-N,N-ジメチル-アセトアミド

実施例 1 6 0 : 2-{4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシ-フェニル)-  
ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-イ  
ル}-アセトアミド

実施例 1 6 1 : {4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシ-フェニル)-ピロ  
ロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}  
-酢酸

実施例 A および B : 薬学的製剤

実施例A：錠剤(各々の錠剤は作用物質を50mg含有する)組成(錠剤10000個)

作用物質	500.0g
ラクトース	500.0g
ジャガイモデンプン	352.0g
ゼラチン	8.0g
タルク	60.0g
ステアリン酸マグネシウム	10.0g
二酸化ケイ素(高分散)	20.0g
エタノール	十分量

作用物質をラクトースとジャガイモデンプン(292g)と混合し、この混合物をゼラチンのエタノール溶液を用いて湿らせた後、篩を通して顆粒化した。乾燥後、残りのジャガイモデンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルクおよび二酸化ケイ素を混合し、該混合物を錠剤に加圧成形した(1錠あたりの重さは145mgで、作用物質の含有量は50mgである)。これらの錠剤には投与に適合させるために刻み目を部分的に入れてもよい。

実施例B：被覆錠剤(各々の錠剤は作用物質を100mg含有する)組成(被覆錠剤1000個)

作用物質	100.0g
ラクトース	100.0g
トウモロコシデンプン	70.0g
タルク	8.5g
ステアラン酸カルシウム	1.5g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.36g
シェラック	0.64g
水	十分量
ジクロロメタン	十分量

作用物質、ラクトースおよびトウモロコシデンプン(40g)を混合し、該混合



物を、トウモロコシデンプン(15g)と水から加温下で調製した糊で湿らした後、顆粒化した。この顆粒を乾燥させた後、残りのトウモロコシデンプン、タルクおよびステアリン酸カルシウムと混合した。得られた混合物を加圧下で錠剤化し(1錠あたりの重量: 280mg)、これらの錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロースとシェラックを含有するジクロロメタン溶液で被覆した(被覆錠剤の最終重量: 283mg)。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

1 International Application No PCT/EP 97/01095		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D487/04 A61K31/505		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 496 617 A (GENSIA PHARMA.) 29 July 1992 see page 53; claims -----	1,6-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 June 1997		Date of mailing of the international search report 01.07.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Francois, J

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 97/01095

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 496617 A	29-07-92	AU 665184 B	21-12-95
		AU 1359992 A	27-08-92
		CA 2100863 A	24-07-92
		IL 100742 A	18-06-96
		JP 5112595 A	07-05-93
		NO 180418 B	06-01-97
		NZ 241381 A	28-05-96
		WO 9212718 A	06-08-92
-----			

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマコード (参考)
A 6 1 P 43/00		A 6 1 K 31/00	6 4 3 D
A 6 1 K 31/519		31/505	6 0 6
31/5377		31/535	6 0 6
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, S D, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, L R, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU		